

Université de Montréal

ÉVALUATION ÉCHOCARDIOGRAPHIQUE DES EFFETS DU PIMOBENDANE DANS
LE TRAITEMENT DES MALADIES VALVULAIRES DÉGÉNÉRATIVES CANINES
ASYMPTOMATIQUES

Par

MATHIEU OUELLET

Département de sciences cliniques

Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire

en vue de l'obtention du grade de

maître ès sciences (M.Sc.)

en sciences vétérinaires

option sciences cliniques

Janvier 2010

©Mathieu Ouellet, 2010

Université de Montréal
Faculté de médecine vétérinaire

Ce mémoire intitulé

ÉVALUATION ÉCHOGRAPHIQUE DES EFFETS DU PIMOBENDANE DANS LE
TRAITEMENT DES MALADIES VALVULAIRES DÉGÉNÉRATIVES CANINES
ASYMPTOMATIQUES

présenté par

MATHIEU OUELLET

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Éric Troncy, président-rapporteur

Marie-Claude Bélanger, directrice de recherche

Rocky DiFruscia, codirecteur

David Francoz, membre du jury

Résumé :

Contexte : Les maladies valvulaires dégénératives (MVD) représentent la pathologie cardiaque acquise la plus fréquente chez le chien. Malgré une recherche active, à l'heure actuelle aucun traitement étudié ne s'est avéré efficace dans le traitement du stade asymptomatique de la condition. Le pimobendane est un nouvel agent inodilatateur, qui s'est montré prometteur dans le traitement des stades avancés des MVD, mais peu est connu sur ses effets hémodynamiques et son impact sur le volume de régurgitation dans les MVD naturelles asymptomatiques.

Hypothèses : L'introduction du pimobendane réduit la fraction de régurgitation (FR) chez les chiens atteints de MVD asymptomatiques.

Sujets étudiés : Vingt-quatre chiens de compagnie, appartenant à la clientèle du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire (CHUV) de l'université de Montréal et affectés par une MVD de classe ISACHC 1b.

Méthode: Étude prospective, contrôlée et conduite à l'aveugle. Les chiens ont été assignés à un groupe traitement (n=19) recevant du pimobendane (0,2-0,3 mg/Kg q12h) ou à un groupe contrôle (n=5). Les évaluations échocardiographiques ont été effectuées sur une période de 6 mois.

Résultats : L'introduction du pimobendane n'a pas été associée à une diminution de la FR chez les chiens affectés par une MVD asymptomatique de classe ISACHC 1b au cours de l'étude ($p=0,85$). Une augmentation significative de la fraction d'éjection ($80,8 \pm 1,42$ vs. $69,0 \pm 2,76$, $p=0,0064$) ainsi qu'une baisse du diamètre ventriculaire gauche télé systolique ($p=0.011$) ont été observées chez le groupe pimobendane au

jour 30. Toutefois, cet effet sur la fonction systolique n'a pas persisté au cours des 6 mois d'évaluation.

Mots clés : Asymptomatique, chien, échocardiographie, valve mitrale, pimobendane, PISA.

Abstract:

Background: Mitral Valve disease (MVD) is the most common acquired cardiac affection of the dog, and is therefore associated with an undeniable clinical and economical importance for veterinarians and pet owners. Despite active research, at this time no known treatment has been proven to delay the onset of congestive heart failure. Pimobendan is a novel inodilator that has shown promising results in the treatment of advanced MVD, but little is known about its hemodynamic effects, especially regarding the mitral regurgitant volume in naturally occurring asymptomatic MVD.

Hypothesis: Administration of pimobendan decreases the regurgitant fraction (RF) of dogs with asymptomatic MVD.

Animals: Twenty-four client-owned dogs affected by ISACHC class Ib MVD.

Methods: Prospective, blinded, controlled clinical trial. Dogs were assigned to a pimobendan (0.2–0.3 mg/Kg q12h) treatment group (n=19) or a control group (n=5). Echocardiographic evaluations were performed over a 6 month study period.

Results: Administration of pimobendan to treatment did not decrease the RF of dogs affected by asymptomatic class 1b MVD over the study period (p=0.85). There was a significant increase in the ejection fraction of the pimobendan treated dogs at day (80.8 +/- 1.42 vs. 69.0 +/- 2.76, p=0.0064), and a decrease in systolic left ventricular diameter (p=0.011). However, this improvement in systolic function was not sustained over the 6 month trial period.

Keys Words: Asymptomatic, dog, echocardiography, mitral valve, pimobendan, PISA.

Table des matières :

Résumé français	iii
Résumé anglais	v
Tables des matières	vii
Liste des tableaux... ..	x
Liste des figures.....	xi
Liste des sigles et abréviations	xiii
Dédicace	xv
Remerciements	xvi
 Introduction.....	 1
Chapitre I – Recension de littérature.....	3
1. L'appareil mitral normal.....	3
1.1 Anatomie macroscopique	3
1.1.1 Festons mitraux	5
1.1.2 Muscles papillaires	6
1.1.3 Cordages tendineux	6
1.1.4 Anneau mitral	8
1.2 Histologie de l'appareil mitral.....	9
1.3 Fonction dynamique de l'appareil mitral	10
2. Les maladies valvulaires dégénératives.....	13
2.1 Histopathologie de la maladie valvulaire dégénérative	13
2.2 Étiologie	16
2.3 Pathophysiologie	17
2.3.1 Déterminants du volume régurgitant.....	18
2.3.2 Compliance atriale gauche.....	19
2.3.3 Réponse neuro-humorale.....	20
2.3.3.1 Système nerveux sympathique (SNS)	22
2.3.3.2 Système rénine-angiotensine-aldostérone	23
2.3.3.3 Système des peptides natriurétiques	25
2.3.3.4 Système Arginine-Vasopressine	26
2.3.3.5 Endothéline-1	27
2.4 Aspect clinique des maladies valvulaires dégénératives.....	28
2.4.1 Généralités	28
2.4.2 Signes cliniques et examen physique.....	29
2.4.3 Diagnostic.....	31
2.4.3.1 Radiographies	31
2.4.3.2 Électrocardiographie	33
2.4.3.3 Échocardiographie	34
2.4.3.3.1 Surface du jet régurgitant	39

2.4.3.3.2 Mesure des flux transvalvulaires	39
2.4.3.3.3 Dimension du jet proximal	40
2.4.3.3.4 P.I .S.A.....	41
2.4.4 Thérapie.....	45
2.4.4.1 Traitement chirurgical.....	45
2.4.4.2 Traitement médical	47
2.4.4.2.1 Stade asymptomatique	48
2.4.4.2.2 Insuffisance cardiaque	51
2.4.4.3 Thérapies complémentaires	55
3. Le Pimobendane.....	58
3.1 Propriétés pharmacodynamiques et mécanismes d'action...58	
3.1.1 Études in-vitro	60
3.1.2 Études in-vivo.....	61
3.2 Propriétés pharmacocinétiques	64
3.3 Études cliniques humaines.....	65
3.4 Études cliniques vétérinaires.....	67
Chapitre II – Matériel et méthode	70
1.Sujets.....	70
1.1 Critères d'inclusion	70
1.2 Critères d'exclusion	71
2. Configuration de l'étude	72
3. Détails des procédures cliniques de l'étude.....	73
3.1 Collecte des informations.....	73
3.2 Examens sanguins et urinaires.....	74
3.3 Examens radiographiques.....	74
3.4 Mesures de pression artérielle	74
3.5 Électrocardiogramme (ECG).....	75
3.6 Méthodologie échocardiographique	75
3.6.1 Détermination de la morphologie cardiaque	76
3.6.2 Évaluation de la régurgitation mitrale	81
3.6.3 Évaluation de la fonction diastolique	89
3.6.4 Évaluation de la fonction systolique.....	90
3.6.4.1 Temps d'intervalles systoliques.....	90
3.6.4.2 Indices de phase d'éjection	91
3.7 Régimes de traitements	95
3.7.1 Pimobendane	95
3.7.2 Thérapies concomitantes.....	95
4. Analyses statistiques.....	96
Chapitre III – Manuscrit final de l'article publié	97
Chapitre IV – Discussion générale et Conclusion.....	122
Sources documentaires	134
Annexes	xvii

1. Classes d'insuffisance cardiaque congestive (ISACHC).....	xvii
2. Formulaire de consentement éclairé des propriétaires	xviii
3. Questionnaires cliniques.....	xix
4. Détails des paramètres des examens de laboratoire.....	xxvi
6. Curriculum vitae	xxviii

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Avantages et limitations des différentes techniques d'évaluation de la sévérité de la régurgitation	44
Tableau 2 : Plan de l'investigation suivie au cours de l'étude.....	73
Tableau 3 : Ensemble des mesures échocardiographiques recueillies et ensuite utilisées lors des calculs	94

Liste des Figures :

Figure 1 : Anatomie de base des composantes de l'appareil mitral4

Figure 2 : Organisation des cordages tendineux. 1; cordage primaire, 2; cordage secondaire, 3; cordage basal, 4; cordage tertiaire.7

Figure 3 : Image échocardiographique en Doppler pulsé.

L'échantillonneur interroge l'influx mitral et permet de distinguer la phase de remplissage ventriculaire passive (onde E) du remplissage actif (onde A) ou contraction atriale.11

Figure 4 : Réponse neuro-humorale et insuffisance cardiaque.....21

Figure 5 : Projections radiographiques latérale et ventro-dorsale d'un chien atteint de maladie dégénérative mitrale avancée. On note une cardiomégalie généralisée avec nette proéminence de l'oreillette gauche.33

Figure 6 : Électrocardiogramme; Fibrillation atriale, DII, 10 mm/mV, 25 mm/sec.34

Figure 7 : Mode temps mouvement (M-mode), vue para sternale droite, coupe long-axe.35

Figure 8 : Appareil mitral anomal présentant un prolapsus net du feston septal (flèches), vue apicale gauche. VG;Ventricule gauche, OG;Oreillette gauche.....36

Figure 9 : Méthode de la vena contracta visant à mesurer le diamètre du jet régurgitant proximal (voir flèches), immédiatement au dessus (face atriale) des festons mitraux. À noter la présence d'un jet régurgitant double.....41

Figure 10 : Méthode de la PISA. VG;Ventricule gauche, OG;Oreillette gauche.....	42
Figure 11 : Molécule de pimobendane	58
Figure 12 : Échocardiographie mode-M utilisé afin de documenter les dimensions ventriculaires gauches.....	76
Figure 13 : Évaluation échographique de la morphologie de l'appareil mitral en mode bidimensionnel (2D). VG; ventricule gauche, OG; oreillette gauche.	77
Figure 14 : Coupe échocardiographique transmitrale en mode-M.....	78
Figure 15 : Évaluation des temps d'intervalles systoliques, mode-M sur vue grand-axe 5 chambres, fenêtre parasternale droite. PEP ; temps de pré-éjection, LVET; temps d'éjection ventriculaire gauche.....	79
Figure 16 : Mesure du ratio OG/Ao. OG; oreillette gauche, Ao; aorte.	80
Figure 17 : Évaluation de la régurgitation mitrale par la surface du jet régurgitant. VG; ventricule gauche, OG; oreillette gauche.....	81
Figure 18 : Évaluation du flux aortique en Doppler pulsé et obtention du tracé de l'intégrale temps-vélocité des plumes d'éjections.....	85
Figure 19 : Vue 4 chambres obtenue en fenêtre apicale gauche permettant de calculer les volumes ventriculaires gauche via la méthode de Simpson. VG; ventricule gauche. OG; oreillette gauche....	86
Figure 20 : Mesure de l'IVRT par la fenêtre apicale gauche.	90
Figure 21 : Coupe transmitrale en mode-M permettant la mesure de l'EPSS.	93

Abréviations :

AEOR : Aire efficace de l'orifice de régurgitation

ANP : *Atrial natriuretic peptide* = peptide natriurétique atrial

Ao/OG : Ratio aorte oreillette gauche

AVP : Arginine-vasopressine

ASE : *American society of echocardiography*

BNP : *Brain natriuretic peptide* = peptide natriurétique B

CNP : *Cerebral natriuretic peptide* = peptide natriurétique C

CSA : *Cross section area* = surface en coupe transverse

ECA: Enzyme de conversion d'angiotensine

ECG : Électrocardiogramme

EPSS : *E-point to septal separation* = distance septale au point E

FE : Fraction d'éjection

FR : Fraction de régurgitation

FS : Fraction de raccourcissement

IECA : Inhibiteur d'enzyme de conversion d'angiotensine

IVRT : *Isovolumic relaxation time* = temps de relaxation isovolumique

LVDV : *Left ventricular diastolic volume* = volume ventriculaire gauche
diastolique

LVIDd : *Left ventricular diastolic internal diameter* = diamètre
télédiastolique ventricule gauche

LVIDs : *Left ventricular systolic internal diameter* = diamètre télésystolique
ventriculaire gauche

LVSV : *Left ventricular systolic volume* = volume ventriculaire gauche systolique

LVET : *Left ventricular ejection time* = temps d'éjection ventriculaire gauche

MMP : *Matrix metalloproteinase* = métalloprotéinase matricielle

MVD : Maladie valvulaire dégénérative

MVO₂ : Consommation en oxygène du myocarde

NE : Norépinephrine

PA : Pression artérielle

PDE : Phosphodiesterase

PEP : *Pre-ejection period* = temps de pré-éjection

PISA : *Proximal isovelocity surface area* = surface de l'aire proximale d'isovélocité

SNS : Système nerveux sympathique

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

SVEP : *Scandinavian Veterinary Enalapril Prevention*

TIMP : Inhibiteur tissulaire de métalloprotéinase de matrice

VcF : Vélocité circonférentielle de raccourcissement

VHS : *Vertebral heart score* = Indice cardio-vertébral

VR : Volume regurgitant

VTI : *Velocity time integral* = intégrale temps-vélocité

Dédicace

À Camille, ma Grande petite sœur, qui par sa persévérance et son courage, a su me donner l'inspiration nécessaire afin de réaliser et mener à terme ce projet.

À cette femme fantastique que j'aime, Myriam, pour son support inconditionnel, qui a cru en moi, même dans les moments les plus difficiles.

À mes parents, pour m'avoir donné le souffle de vie et inculqué les valeurs profondes qui font de moi l'homme que je suis aujourd'hui.

Remerciements :

Je tiens à remercier Boehringer Ingelheim Canada pour le support financier essentiel à la réalisation de cette étude. Il en va de même pour le Fonds du Centenaire de l'Université de Montréal, dont la généreuse contribution a été utilisée à bon escient.

Je désire manifester toute ma reconnaissance aux Docteurs Marie-Claude Bélanger et Rocky DiFruscia pour leur supervision, confiance et grande patience lors de la réalisation de cette étude.

Un merci spécial à mon collègue, confrère et ami, le Dr Hugues Lacostes, pour ses conseils, son écoute, sa compréhension et ses encouragements tant appréciés.

Et finalement, mes remerciements sincères à Martine Lamarre et Kim Selby, techniciennes au service de médecine interne de la FMV lors de la période de collecte de données. Sans vous, cette étude n'aurait jamais pu être complétée.

Introduction:

Ce mémoire représente le produit final d'un long processus, qui suite à l'élaboration d'un protocole de recherche et du financement, s'est amorcé par une collecte de données étalée entre juillet 2003 et juillet 2006, soit tout au long de ma résidence en médecine interne au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de l'Université de Montréal. Le lancement hâtif de ma prenante carrière de clinicien en médecine interne à temps plein au Centre vétérinaire DMV à Montréal a immédiatement suivi, période au cours de laquelle la compilation des données, les analyses, la présentation de résultats préliminaires au 25^e congrès annuel de l'ACVIM à Seattle en 2007, et la rédaction/publication des résultats finaux dans un article du *Journal of Veterinary Internal Medicine* en mars 2009 ont été réalisées à temps partiel. Non sans embûches et délais, la consolidation de ces années de travail sous forme d'un mémoire a finalement été menée à terme.

Afin de mettre en contexte le contenu de cet ouvrage, il convient de souligner qu'au cours des dernières décennies, l'avancement exponentiel de la médecine vétérinaire a exercé un impact significatif sur notre façon de diagnostiquer et traiter diverses pathologies. Les maladies valvulaires dégénératives (MVD) n'y font pas exception. De fait, l'attention grandissante des vétérinaires face à la présence de souffles cardiaques et la disponibilité maintenant omniprésente de l'échographie ont permis de

documenter de façon plus précoce cette condition. Autrefois souvent découvertes ou confirmées à des stades plus avancés, où le traitement immédiat s'avérait une nécessité, les maladies dégénératives mitrales sont de nos jours couramment diagnostiquées à leur stade débutant, donc asymptomatique. Cette détection précoce a mené à une documentation plus précise du cours clinique classique de la maladie, à un suivi plus rapproché et ultimement à un raffinement de la thérapie. Toutefois, avec ce diagnostic précoce est aussi apparu un nouveau défi, soit celui de déterminer le moment et la méthode d'intervention thérapeutique à adopter chez les chiens asymptomatiques en vue de repousser l'apparition des signes cliniques. Cette problématique a fait l'objet de multiples études, incluant celle se trouvant au cœur du présent mémoire. Le premier chapitre présente une revue exhaustive des connaissances actuelles sur les MVD ainsi que sur le pimobendane, permettant d'établir le contexte et les bases de l'étude clinique réalisée. Suivent la présentation de la méthodologie détaillée, le manuscrit original de l'article *Effect of pimobendan on echocardiographic values in dogs with asymptomatic mitral valve*,¹ ainsi que la discussion des résultats.

Chapitre I – Recension de littérature:

Les MVD, également connues sous les appellations d'endocardioses nodulaires et maladies dégénératives myxomateuses chroniques, représentent la maladie cardiaque canine acquise la plus fréquemment rencontrée.² Il est soutenu que près de 75% des chiens présentés en insuffisance cardiaque le sont secondairement à cette maladie,³⁻⁸ ce qui confère une importance clinique et économique indéniable à la condition.

1. L'appareil mitral normal :

1.1 Anatomie macroscopique :

De par sa fonction centrale et vitale, sa complexité et ses multiples composantes, le cœur est un organe qui a toujours fasciné l'humain et fait l'objet de recherches extensives depuis plusieurs siècles.⁹ En raison de sa structure complexe et du stress continu qui y est appliqué, la valve mitrale est certainement une des structures ayant reçu le plus d'attention. Tel qu'en témoignent les fresques de De Vinci et Versalius, tirées de *Quaderni di Anatomia* vol 2; folio 3v datant d'approximativement 1499, l'anatomie de base de l'appareil mitral est documentée depuis longtemps. Ce n'est toutefois que plus récemment, avec l'avancement de la technologie et de la recherche, que l'on comprend mieux la mécanique détaillée, la fonction et l'interaction complexe des diverses composantes de ce fabuleux appareil.

Afin de bien comprendre le rôle et la fonction dynamique de la valve mitrale, il convient de considérer l'appareil dans son ensemble, telle une unité fonctionnelle dont chaque élément contribuera à l'accomplissement des tâches élaborées qui lui sont conférées. Bien au delà d'une simple porte d'entrée ventriculaire, l'appareil mitral joue donc un rôle essentiel dans la fonction cardiaque.

Il est composé de six structures macro anatomiques principales, en débutant par (1) les festons mitraux, (2) les cordages tendineux, (3) l'anneau mitral, (4) la paroi atriale gauche, (5) les muscles papillaires et (6) la paroi ventriculaire gauche.^{10,11}

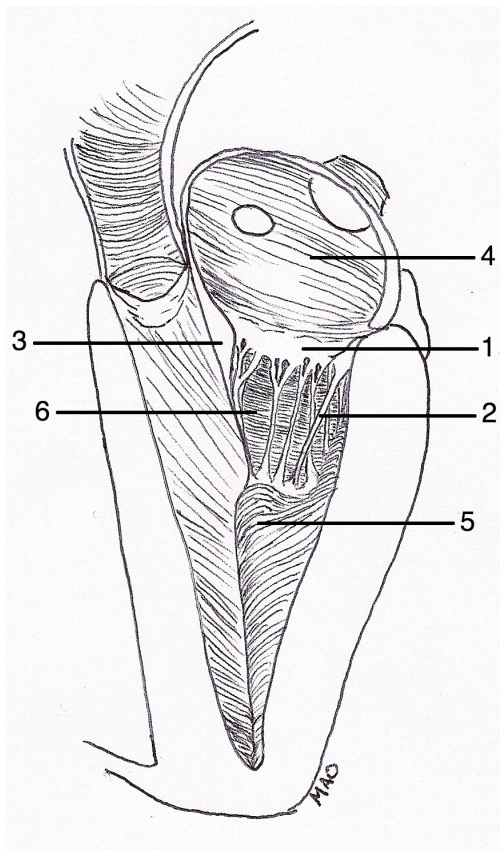


Figure 1 : Anatomie de base des composantes de l'appareil mitral

1.1.1 Festons mitraux :

Bien que des variations individuelles soient occasionnellement observées, on retrouve normalement 2 festons mitraux principaux, soit un septal (aortique, antérieur) et un pariétal (mural, postérieur).^{12,13} Le feston septal est généralement plus volumineux, couvrant la majorité de l'orifice mitral en divisant la base du ventricule gauche en région dite de « chambre de chasse » et une région recevant l'influx mitral provenant de l'atrium gauche. De par sa taille et sa localisation, le feston septal est soumis à un stress plus important exercé par la pression intra ventriculaire. Les 2 festons se trouvent solidement ancrés au niveau de l'anneau mitral sur une distance totale couvrant environ la moitié de sa circonférence. Un agencement de tissus appelés festons commissuraux (ou sections commissurales des festons) complète la circonférence de l'anneau mitral au niveau postéro-médial et antéro-latéral.¹³ Les 2 festons principaux se subdivisent en 3 zones distinctes, soit une zone distale dite rugueuse, une zone claire plus centrale ainsi qu'une zone basale. Les zones distales et basales recevront les attaches de la majorité des cordages tendineux.¹⁴ On observe généralement une plus grande abondance de cordages tendineux se rattachant au feston pariétal. Le feston septal aura tendance à s'arquer lors de la coaptation en raison de sa taille, du plus faible nombre de cordages s'y rattachant et de la disposition de ceux-ci. Cette conformation, à ne pas confondre avec un prolapsus pathologique, joue un rôle mécanique important en réduisant le stress appliqué sur les structures du feston septal.¹⁵

1.1.2 Muscles papillaires :

On compte 2 principaux muscles papillaires au niveau du ventricule gauche, soit un postéro-médial et un antéro-latéral. De la pointe de ces muscles, s'étendent les cordages tendineux, les liant aux portions distales et annulaires des festons ainsi qu'à la paroi ventriculaire. Les dimensions ainsi que le raccourcissement moyen des muscles papillaires en systole ont été documentés chez l'humain ainsi que chez les ovins, mais encore peu est connu en ce qui attrait à leur mouvement complexe au cours du cycle cardiaque.^{16,17}

1.1.3 Cordages tendineux :

Les cordages tendineux ont pour principal rôle de retenir les festons mitraux en cours de systole et donc de prévenir leur éversion ou prolapsus, tout en contribuant également au maintien de la conformation géométrique de la valve mitrale. La nomenclature acceptée afin de décrire les cordages tendineux se base sur l'origine et l'insertion de ceux-ci.¹⁸

1. Cordage primaire (ou de premier ordre) : lie le muscle papillaire à la marge libre du feston
2. Cordage secondaire (ou de second ordre) : lie le muscle papillaire à la portion centrale de la face ventriculaire du feston
3. Cordage basal : lie le muscle papillaire à la portion basale du feston, à proximité de l'anneau mitral.

4. Cordage tertiaire (ou de troisième ordre) : lie les festons commissuraux ou pariétaux à la paroi ventriculaire gauche.

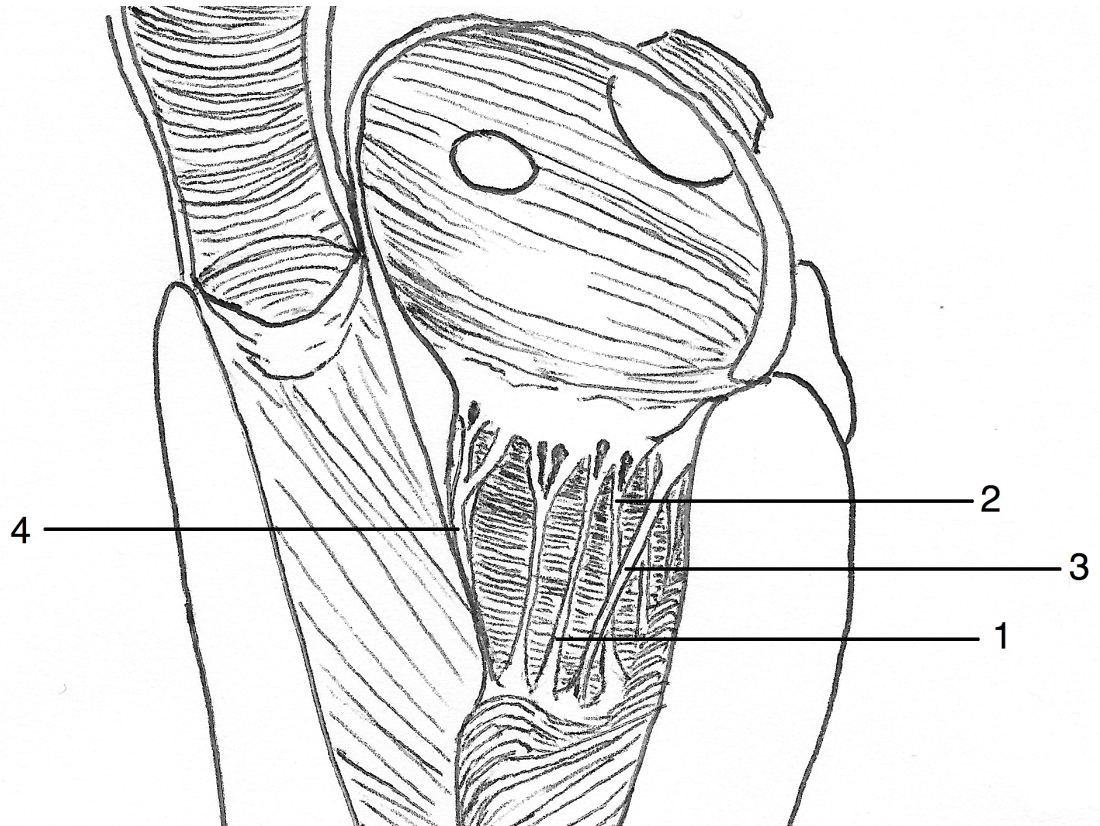


Figure 2 : Organisation des cordages tendineux. 1; cordage primaire, 2; cordage secondaire, 3; cordage basal, 4; cordage tertiaire

Des cordages tendineux de premier et second ordre relient donc les muscles papillaires aux festons mitraux, en se rattachant à ceux-ci à partir de leur aspect médian jusqu'à la pointe libre de la valve. Des cordages basaux se rattachent en région annulaire et finalement, des cordages dits tertiaires relient les festons commissuraux et pariétaux directement à la paroi ventriculaire gauche^{6,12} En se basant sur diverses études effectuées sur des modèles porcins, on observe que les cordages primaires sont 68%

plus fin que les cordages basaux. Dans le même ordre d'idée, les cordages liant le feston pariétal présentent un diamètre 35% plus fins que les cordages septaux.¹⁹ Ces variations confèrent des propriétés d'élasticité et de tension différentes à chaque cordage tendineux, propriétés adaptées à la région spécifique de rattachement et à la fonction de chacun d'eux.

1.1.4 Anneau mitral :

Initialement considéré comme une structure de support statique, l'anneau mitral s'avère être un élément dynamique, jouant un rôle actif dans la fonction de l'appareil mitral. L'anneaux mitral adopte un rôle de sphincter, assistant le remplissage ventriculaire en prenant de l'expansion en cours de diastole, et facilite la coaptation des festons en systole en réduisant son diamètre.²⁰ Une étude réalisée à l'aide de marqueurs radio opaques sur l'anneau mitral canin a démontré une réduction de 30% de sa surface engendrée par sa contraction, contraction qui s'amorce durant la systole atriale.²¹ Des études supplémentaires réalisées sur des modèles canins, ovins et porcins ont permis de mettre en évidence à l'aide de l'échographie, radio-marqueurs et sonomicrométrie, des réductions de surface de l'anneau mitral variant entre 12 et 34%.²⁰ En plus de se mouvoir de façon concentrique, l'anneau mitral possède la caractéristique de se cambrer dans son axe apico-basal au cours du cycle cardiaque, plus précisément de se recourber en adoptant une forme tridimensionnelle semi elliptique, référant à une forme de selle.^{20,22-26} Ce mouvement particulier

permettrait de diminuer le stress appliqué sur l'appareil mitral et d'en favoriser la compétence.¹⁷

1.2 Histologie de l'appareil mitral :

L'ultra structure microscopique de l'appareil mitral peut se diviser en quatre couches distinctes^{6,10}. Au niveau des festons mitraux, on trouve d'abord l'*atrialis* (1), qui est composée d'une fine couche de cellules endothéliales reposant sur un tissu conjonctif de support ainsi qu'une mince couche de cellules musculaires lisses. Sous l'*atrialis*, se trouve la *spongiosa* (2), correspondant à un enchevêtrement lâche de fibres de collagène, de fibroblastes, de fibres élastiques et de cellules d'Anitschkows (larges cellules mononucléaires), le tout entouré par une substance amorphe riche en mucopolysaccharides. En continuité avec l'anneau mitral et l'attache centrale des cordages tendineux, on retrouve la *fibrosa* (3), un arrangement dense de fibres de collagène compactes, majoritairement de type I et de type III. Finalement, la face ventriculaire des festons est recouverte par la *ventricularis* (4), le pendant de l'*atrialis*, mais dépourvue de la composante de tissu musculaire lisse. Les cordages tendineux se composent d'un centre (âme) de collagène compact, dont les fibres sont disposées longitudinalement, entourées par un enchevêtrement lâche de fibres élastiques, collagène, substance amorphe et couche de cellules endothéliales constituant l'enveloppe du cordage.^{8,10}

1.3 Fonction dynamique de l'appareil mitral :

L'ouverture initiale des festons mitraux représente arbitrairement le point de départ de la cascade des mouvements de l'appareil mitral au cours du cycle cardiaque. Elle se produit en phase de relaxation isovolumique, où le gradient de pression transvalvulaire (pression atriale dépassant la pression ventriculaire) entraîne l'ouverture de la valve. On assiste alors à la phase de remplissage passive, menée par ce gradient transvalvulaire, lui-même accentué par un effet de succion dû à la relaxation active du myocarde ventriculaire. Ce remplissage se traduit par une première onde de flux transmitrale (onde E) appréciable à l'échocardiographie doppler (Figure 3). Le remplissage ventriculaire se ralentit suite à la relaxation active, et on assiste à la fermeture partielle des festons mitraux. Ce phénomène est dirigé par de multiples intervenants, incluant un gradient de pression renversé en mi-diastole au niveau de l'entrée ventriculaire, aspirant les festons vers l'oreillette. S'ajoute un effet vortex (ou courants d'Eddy) créé par l'influx sanguin ventriculaire, appliquant une pression sur la face ventriculaire des festons, le tout couplé à une tension des cordages tendineux propice à la fermeture de la valve. Par la suite, en fin de diastole ventriculaire, suit la contraction atriale, qui engendre une seconde onde de remplissage ventriculaire (onde A), généralement de plus faibles vitesse et durée.

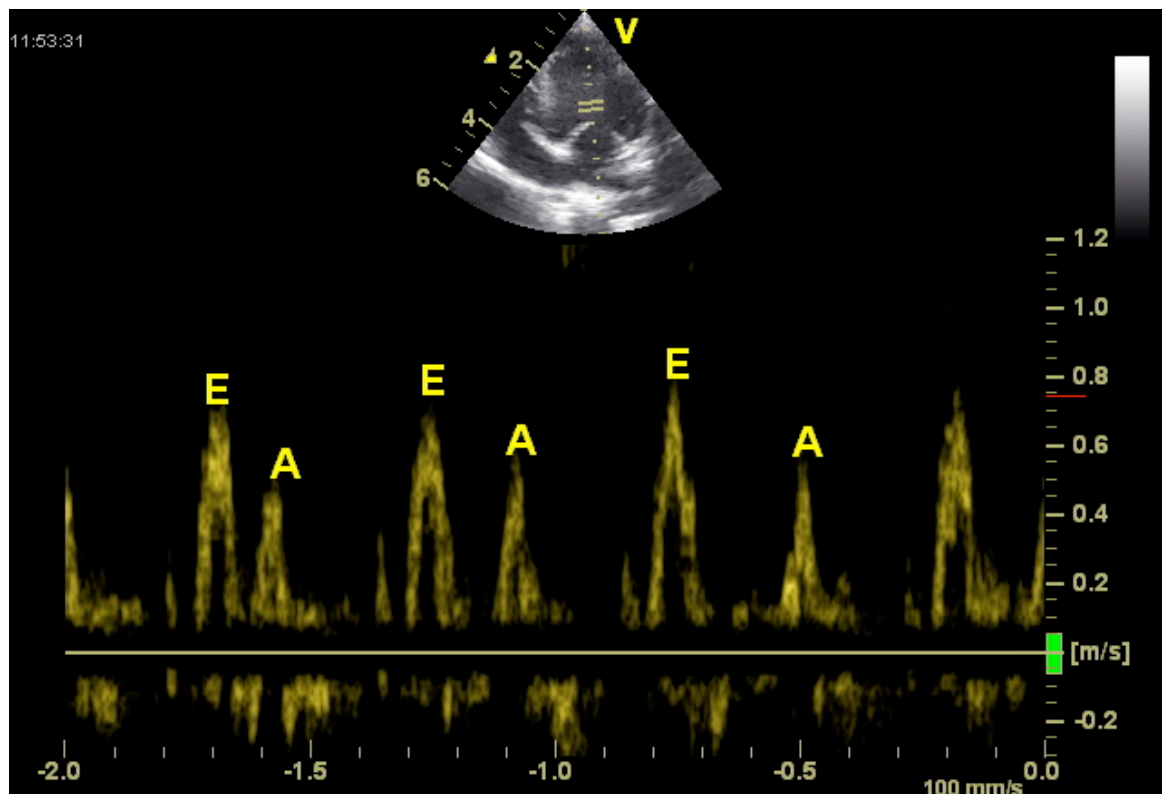


Figure 3 : Image échocardiographique en Doppler pulsé. L'échantillonneur interroge l'influx mitral et permet de distinguer la phase de remplissage ventriculaire passive (onde E) du remplissage actif (onde A) ou contraction atriale.

La fermeture complète de la valve mitrale s'opère par la suite, initiée par les mêmes intervenants que lors de la fermeture partielle. Au fur et à mesure que la systole ventriculaire progresse, l'élévation de la pression ventriculaire assure une ferme apposition des festons (coaptation). La tendance à l'éversion des festons est compensée par la rétention des cordages tendineux et la contraction simultanée des muscles papillaires.²⁷ Les festons prendront généralement un aspect légèrement bombé, ce qui permet de limiter et de distribuer le stress appliqué sur le volumineux

feston septal.¹⁵ À ce phénomène s'additionne le mouvement dynamique de l'anneaux mitral; sa contraction circonférentielle permet de réduire la surface de l'anneau, et son incurvation apico-basale permet également de limiter les forces appliquées sur les festons,¹⁷ tel que précédemment stipulé.

La compétence de l'appareil mitral est donc le résultat de l'interaction dynamique d'une multitude de facteurs, qui ne sont d'ailleurs pas complètement élucidés à ce jour. Chaque élément de l'appareil contribue à sa fonction et toute anomalie morphologique ou fonctionnelle est susceptible de perturber le fragile équilibre permettant de régir les énormes forces appliquées sur ces structures. Un détail aussi simple que l'orientation anormale d'un cordage tendineux, une disposition inadéquate des fibres de collagène au niveau d'un feston ou un synchronisme déficient dans la contraction de l'anneau mitral pourra entraîner une incompetence valvulaire. Cette dernière étant le point de départ d'un cercle vicieux, menant vers une régurgitation valvulaire grandissante, elle-même entretenue par l'étirement progressif de l'anneau mitral lié à l'augmentation progressive de la taille du ventricule et de l'oreillette gauche.

2. Les maladies valvulaires dégénératives :

2.1 Histopathologie de la maladie valvulaire dégénérative :

Les bases histologiques des maladies dégénératives mitrales canines ont été décrites initialement au cours des années 70, principalement grâce aux travaux de Withney, Buchanan et Schneider, pionniers dans le domaine, décrivant les changements pathologiques au niveau des valves affectées et soulignant l'aspect comparatif de la maladie avec les atteintes valvulaires mitrales chez l'humain.²⁸⁻³⁰ Ces travaux menèrent également à l'établissement d'un système de classification des lésions en 5 grades histologiques distincts, système toujours utilisé de nos jours.^{28,31} Une valve normale se situant au grade 0, les premiers changements observés lors de MVD correspondent à des lésions de grade I, se traduisant par de rares et discrètes lésions décrites comme des opacités ou petits nodules aux marges des festons, opposés au site d'insertion des cordages tendineux (donc en face atriale). Ces nodules pourront par la suite prendre de l'expansion, devenir plus nombreux et coalescer (grade II). Alors que les lésions gagnent encore plus en taille pour former des plaques déformant l'architecture globale de la valve (grade III), on verra généralement l'apparition d'une incompetence valvulaire, souvent absente ou silencieuse aux stades plus précoces de la maladie. Les cordages tendineux se retrouveront aussi souvent affectés, épaissis et irréguliers. Des zones de calcifications et hémorragies pourront être notées au niveau du stroma valvulaire. Finalement, les lésions de grade IV se traduisent par une importante déformation et rétraction des festons, étirement voir rupture

des cordages tendineux, le tout menant à l'apparition de prolapsus valvulaire.⁸

Au niveau microscopique ces altérations se présentent généralement à l'apex des festons et peuvent s'étendre jusqu'en zone plus centrale mais n'impliquent que rarement la région basale.⁸ Des discontinuités dans l'endothélium peuvent s'observer, avec protrusion de la *spongiosa* au niveau de la *fibrosa*. La *spongiosa* devient de plus en plus épaisse en raison de l'œdème et de l'accumulation de mucopolysaccharides, acide hyaluronique et chondroïtine sulfate.^{26,32-36} La sévérité des lésions est parfois telle que la distinction entre la *fibrosa* et la *spongiosa* devient difficile à établir. Une plus grande quantité d'élastine est parfois présente, et la microscopie électronique permet d'apprécier une perte de collagène par région. Le collagène perd également typiquement sa striation transverse caractéristique et on note particulièrement une distorsion de la disposition normale de ce dernier, ce qui semble être une composante majeure de dégénérescence. La perte globale de collagène, longtemps soutenue comme un élément principal de la pathologie, est remise en question avec l'utilisation plus récente de la microscopie électronique, qui semble supporter plutôt une alternance entre zones riches en collagène et zones privées de collagène, ajoutant de l'emphase sur la disposition anormale du collagène (« dyscollagénèse ») et non pas une perte globale de ce dernier.³² Ces trouvailles sont appuyées par les données recueillies au sujet du phénotype des cellules interstitielles valvulaires, qui tendent à adopter un phénotype prédominant du genre fibroblaste dans les valves

saines, alors que dans les maladies dégénératives, une translation vers un phénotype plus mixte est observé, qualifié de myofibroblaste.³²

Finalement, à un certain point, il devient inévitablement difficile de faire la distinction entre les changements histologiques primaires et ceux qui représentent des conséquences de la maladie sur les tissus cardiaques. Les trouvailles qualifiées de changements secondaires incluent les lésions de jet et plaques de Zahn–Schmincke associées,^{6,33} accumulations lipidiques et d'amyloïde,^{34,35} ainsi que des degrés variables d'artériosclérose et fibrose du myocarde.^{33,36} Plusieurs chiens atteints de MVD présenteront également de multiples zones d'infarctions myocardiques intra murales microscopiques (MIMI), dont la signification clinique demeure incertaine, mais pouvant théoriquement mener à une perte de fonction systolique et diastolique, ainsi qu'augmenter les risques d'arythmies et de mort subite.^{37,38} Ces anomalies reflètent bien la présence d'une atteinte du myocarde lui-même, malgré une pathologie primaire valvulaire. Des données expérimentales récentes supportent d'ailleurs une atteinte hâtive du myocarde en lien avec la fuite valvulaire chronique et la surcharge volumique, atteinte qui semble se manifester par une perte progressive de collagène, vraisemblablement secondaire à une altération de divers mécanismes de signalisation intra-cellulaires.³⁹

2.2 Étiologie :

L'origine exacte du remodelage valvulaire observé dans les MVD demeure obscure à ce jour, malgré l'avancement de la technologie et la recherche

active sur le sujet. De nombreuses hypothèses et théories ont été émises, mais aucune d'entre-elles ne permet d'unifier complètement chacune des nombreuses facettes et caractéristiques de la maladie.

Tel que stipulé précédemment, la « dyscollagénèse » semble être un élément central de la maladie, et ceci pourrait s'expliquer par un déséquilibre dans le métabolisme du collagène, c'est-à-dire un défaut de synthèse, une disposition anormale des fibres ou une activité anormale des collagénases. Une théorie élaborée par Buchanan propose une composante génétique à la dégénérescence du collagène des chiens atteints de MVD, en se basant sur le fait que plusieurs races chondrodystrophiques semblent surreprésentées.⁶ De fait, plusieurs des races chez qui l'on retrouve une incidence élevée de la maladie présentent également un taux important de maladies liées à des anomalies des tissus conjonctifs, telle atteinte des disques intervertébraux, maladies parodontales, ruptures de ligaments croisés et collapsus trachéal. Les valves cardiaques sont principalement composées de collagène de type I et III.⁴⁰ Chez l'humain atteint de chondrodysplasie, prolapsus de la valve mitrale et du syndrome de Ehlers-Danlos, des mutations au niveau de ces deux même types de collagène ont été documentées,⁴¹⁻⁴³ mais aucune anomalie similaire n'a pu être mise en évidence au niveau du collagène des chiens atteints de MVD jusqu'à ce jour.

Une lyse enzymatique trop prononcée du collagène et des fibres d'élastine,^{44,45} possiblement secondaire à un excès de métalloprotéinase matricielle-1, également appelée collagénase interstitielle (MMP-1) ou un

manque d'inhibiteur tissulaire (TIMP) de ces MMPs ont également été incriminés comme étant à l'origine des changements observés lors de MVD chez l'humain.^{46,47} De plus, un dépôt excessif de protéoglycans pouvant interférer avec la disposition normale et ordonnée du collagène pourrait expliquer la dégénérescence prématurée des tissus valvulaires chez le chien.⁴⁸ Parmi les autres théories, on retrouve la possibilité d'un lien avec diverses dysendocrinies, notamment l'hyperadrénocorticisme.⁶ Certains modèles expérimentaux ont reproduits des lésions valvulaires suite à un excès de cortisol,⁴⁹ supportant cette hypothèse. Celle-ci est également appuyée par la démonstration que sur des cultures de fibroblastes humains, la dexaméthasone a le potentiel d'induire une balance collagénique négative.⁵⁰

2.3 Pathophysiologie :

Les maladies dégénératives mitrales légères n'entraînent généralement que peu ou pas de conséquences importantes sur la fonction cardiaque. Le volume régurgitant est faible, la pression atriale demeure basse et le volume d'éjection demeure relativement constant. Toutefois, au fur et à mesure où les lésions progressent et le volume régurgitant augmente, une cascade d'événements se met en place, menée par des mécanismes de compensations cardiaques et extra-cardiaques. La description de la pathophysiologie des maladies valvulaires dégénératives doit donc englober ces concepts, puisque le système cardiovasculaire est partie intégrante d'un système de contrôle biologique complexe travaillant de

concert avec le système nerveux central, endocrinien et rénal afin de maintenir les constantes cardiovasculaires dans les limites physiologiques. Le maintien de la pression artérielle et du débit cardiaque sont les priorités de ces systèmes. En phase aiguë ces mécanismes sont bénéfiques et potentiellement essentiels à la survie selon les circonstances. Dans les défaillances cardiaques canines, qui ont la plupart du temps un caractère chronique, l'équilibre dans l'activation à long terme de ces différents systèmes est perturbé et ceux-ci deviendront nuisibles. L'augmentation chronique de la pré-charge entraînera un remodelage du myocarde et ultimement le développement d'une cardiomyopathie de surcharge.⁵¹

Il devient utopique de penser de discuter séparément et en profondeur de chacun des multiples éléments de la pathophysiologie des MVD, puisque ceux-ci forment un véritable ensemble, un continuum que l'on ne peut fragmenter. Néanmoins, certains points saillants méritent d'être soulignés, servant de préambule à l'étude clinique présentée aux chapitres II, III et IV.

2.3.1 Déterminants du volume régurgitant :

Le point de départ de la cascade d'événements menant à l'activation des divers mécanismes de compensation dans les MVD est la présence d'une fuite valvulaire hémodynamiquement significative. La sévérité de la régurgitation mitrale est influencée par de multiples facteurs, dont les principaux sont (1) l'aire efficace de l'orifice régurgitant (AEOR), (2) le gradient de pression transvalvulaire ainsi que (3) la durée de la systole.²⁶

L'AEOR est largement déterminée par le degré de dommages infligés à

l'appareil mitral par la pathologie ainsi que le degré de distension de l'anneau mitral, lui-même entraîné par la dilatation ventriculaire gauche et atriale gauche. Le gradient de pression transvalvulaire pourra varier considérablement en cours de systole et est sous l'influence de l'impédance aortique et de la compliance atriale. En se basant sur ces principes, il est donc logique de considérer que des interventions thérapeutiques visant à adresser ces facteurs ont le potentiel de moduler le volume régurgitant. Ceci a d'ailleurs été validé expérimentalement avec divers modèles de régurgitation mitrale. Une réduction de la post-charge *via* l'utilisation d'un agent vasodilatateur et le fait de stimuler l'inotropie permet de réduire l'AEOR secondairement à une réduction du diamètre ventriculaire en cours de systole et la restauration d'une balance en faveur de l'éjection aortique.⁵²⁻⁵⁷

2.3.2 Compliance atriale gauche :

La compliance de l'oreillette gauche, en plus d'influer sur le gradient de pression transvalvulaire, joue aussi un rôle déterminant dans l'apparition des signes cliniques lors de MVD. Ceux-ci sont souvent engendrés par la présence d'insuffisance cardiaque congestive gauche, lorsque la pression atriale s'élève excessivement et du fait même, excède la pression capillaire pulmonaire. La pression atriale est influencée, en outre, par le volume régurgitant, la pression diastolique ventriculaire gauche et la compliance atriale.⁵⁸ L'exemple typique réunissant plusieurs facteurs qui mènent à la présence d'œdème pulmonaire est la rupture subite d'un ou de plusieurs

cordages tendineux. On observe alors une augmentation brutale du volume régurgitant, ne laissant pas l'opportunité à l'oreillette gauche de progressivement augmenter son volume et sa compliance afin d'accommoder le nouveau flux régurgitant. La résultante étant inévitablement une augmentation aigue de la pression atriale et par conséquent de la pression capillaire pulmonaire entraînant de l'œdème pulmonaire. La situation est différente lors de progression très lente et graduelle de la régurgitation, permettant à l'oreillette de s'acclimater et d'accommoder parfois des flux régurgitants massifs avec une augmentation de pression négligeable. La compliance atriale permet alors de maintenir le fragile équilibre de la pression au niveau des capillaires pulmonaires, d'où son rôle crucial dans le maintien de la stabilité de ces patients.

2.3.3 Réponse neurohumorale :

La présence d'une régurgitation mitrale importante pourra entraîner une chute du volume d'éjection. Lorsque ces changements sont suffisamment marqués, on verra le déclenchement d'une cascade d'événements et d'adaptations neurohormonales qui visent à normaliser le débit cardiaque, la pression artérielle et la perfusion tissulaire.⁸ Le moment précis où cette cascade d'événements se déclenche est encore sujet à controverse, mais il ne fait nul doute que ces mécanismes de compensation, si bénéfiques en situation aiguë, deviennent rapidement nuisibles et contribuent à la pathologie elle-même. Le maintien du débit cardiaque et de la pression

artérielle est accompli *via* la stimulation de la rétention sodée et hydrique, combinée à une vasoconstriction périphérique. Les systèmes nerveux sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone se trouvent au centre de ces événements et s'y ajoutent différents autres joueurs, dont l'endothéline et l'arginine-vasopressine.⁵⁹ Le système des peptides natriurétiques s'oppose à ces changements et tente de maintenir le précaire équilibre hémodynamique en amenant une vasodilatation et une natriurèse/diurèse. Il est postulé que le déséquilibre entre ces systèmes et l'activation exagérée de certaines composantes sont des éléments clés menant à la décompensation cardiaque. La réponse neurohumorale se trouve donc au centre de la pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque congestive, amenant une vision beaucoup plus globale et systémique de la condition, bien au delà d'un simple déséquilibre de pression et de volume.

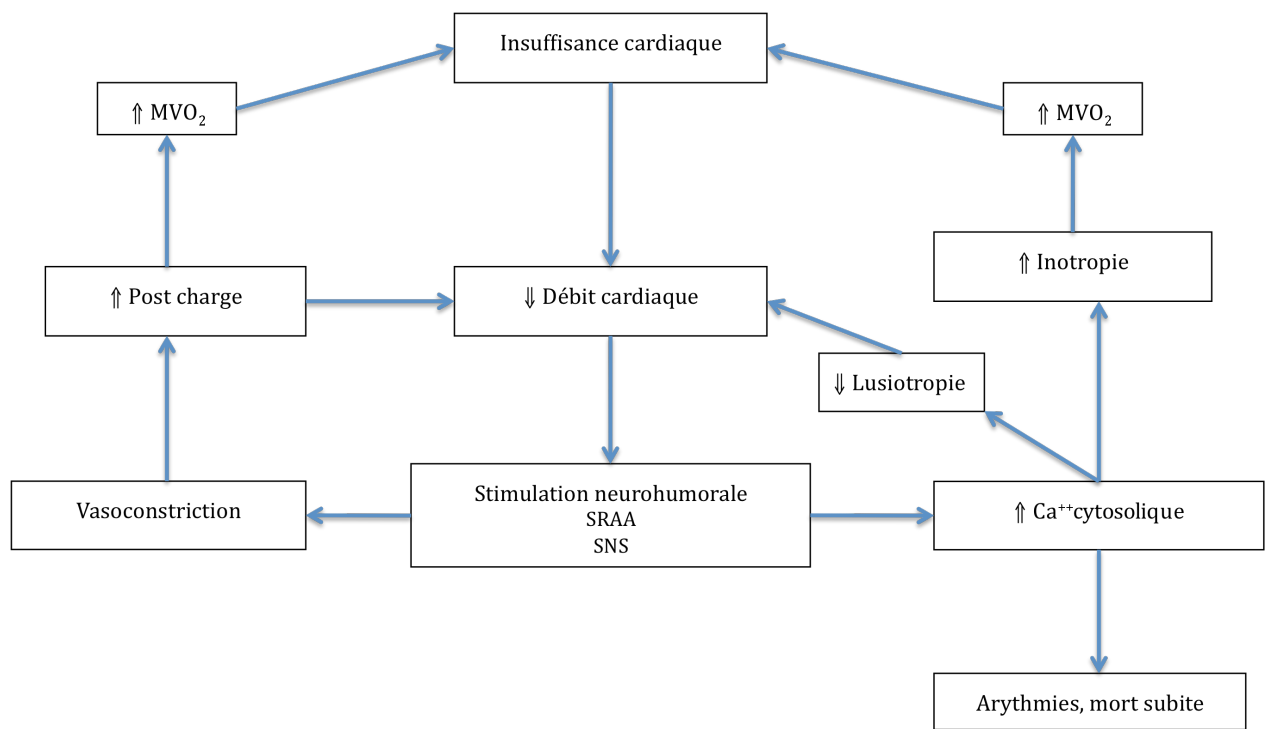


Figure 4 : Réponse neuro-humorale et insuffisance cardiaque.

2.3.3.1 Système nerveux sympathique (SNS) :

La chute du débit cardiaque et de la pression artérielle entraînera une baisse de stimulation des barorécepteurs à haute pression de l'arche aortique, du sinus carotidien et des artères afférentes rénales, ainsi que des mécanorécepteurs au sein du myocarde. Il en résultera une réduction du tonus vagal et augmentation du tonus sympathique. Cette stimulation sympathique est accentuée par l'activation de chémorécepteurs centraux et périphériques, sensibles aux fluctuations de concentrations de dioxyde de carbone (CO_2), d'oxygène et du pH. La portion effectrice du SNS verra à augmenter la relâche de norépinephrine (NE) et la production surrénalienne d'épinephrine. La résultante sera une stimulation accrue des récepteurs adrénergiques cardiaques et vasculaires. L'activation des récepteurs β_1 du myocarde entraînera une cascade de messagers secondaires intracellulaires, menant à une stimulation de l'inotropie et de la chronotropie. L'activation des récepteurs α_1 est prédominante au niveau vasculaire et aura un effet d'augmentation du tonus musculaire lisse (vasoconstriction) et maintien de la pression. L'activation chronique du SNS dans l'insuffisance cardiaque est toutefois mal adaptative et contribuera à la progression de la pathologie *via* une multitude d'effets, dont l'hypertrophie des cardiomyocytes, augmentation de consommation en oxygène (MVO_2), augmentation de la postcharge, régulation à la baisse de récepteurs adrénergiques et apoptose/nécrose des cardiomyocytes.⁶⁰ Ces effets délétères chroniques surpassent les bénéfices initiaux liés à l'activation du SNS et sont d'ailleurs en lien direct avec l'établissement des

β -bloquants comme la pierre angulaire du traitement chronique de l'insuffisance cardiaque chez l'humain. Il a été démontré que l'activité du SNS augmente localement (au niveau cardiaque et rénal) hâtivement au cours de la pathologie chez l'humain et lors de modèles expérimentaux canin de MVD par la stimulation des récepteurs β_1 , β_2 et à angiotensine II.^{61,62} Par la suite, avec la progression de la maladie, l'activité du SNS sera augmentée au niveau systémique.^{61,62} Chez le chien atteint de MVD, les concentrations circulantes de NE tendent à accompagner le développement de cardiomégalie et sont invariablement augmentées lors d'insuffisance cardiaque congestive,^{63,63,65} alors qu'il a été démontré chez l'humain que les niveaux plasmatiques de NE et épinéphrine corrélaient fortement avec la survie.^{66,67}

2.3.3.2 Système Rénine–Angiotensine–Aldostérone (SRAA) :

Le SRAA représente un autre intervenant majeur dans la réponse neurohumorale face à la présence et la progression des MVD. La chute de débit sanguin rénal ainsi que la baisse d'apport en NaCl au niveau des tubules distaux entraîneront une activation de ce système, dont la portion afférente sensitive niche au niveau des cellules de la *macula densa* des tubules contournés distaux et des cellules justaglomérulaires de l'artériole rénale afférente. Suite aux stimuli, la préprorénine sera libérée des cellules juxtaglomérulaires, rapidement clivée en prorénine puis en rénine active, ayant le pouvoir de convertir l'angiotensinogène (produite par le foie) en angiotensine I. Lors de son passage dans les capillaires pulmonaires,

l'angiotensine I sera transformée en angiotensine II, à grande activité biologique, par l'enzyme de conversion d'angiotensine (ECA). Les effets systémiques de l'angiotensine II sont multiples et liés à 2 sous-types de récepteurs, soit AT-R₁ et AT-R₂.⁶⁸ On retrouve un nombre particulièrement élevée de AT-R₁ dans le muscle cardiaque et les vaisseaux périphérique. Ceux-ci sont à l'origine des effets vasoconstricteurs, du remodelage, de la fibrose et d l'hypertrophie du myocarde. Dans les reins, la stimulation des AT-R₁ entrainera également une vasoconstriction, stimulation de la réabsorption sodée (tubules proximaux, distaux et anse de Henle), alors que des AT-R₁ localisés dans le cortex surrénalien auront pour effet de stimuler la libération d'aldostérone. Une stimulation de la soif sera également observée, déclenchée par l'activation de récepteurs centraux (AT-R₁). L'activation des AT-R₂ provoquera généralement des effets opposés (vasodilatation), quoiqu'il ait été démontré que la stimulation excessive de ces récepteurs peut aussi entrainer des dommages au niveau des cardiomyocytes, hypertrophie et mort cellulaire.⁶⁸ Lors d'insuffisance cardiaque congestive, l'activité du SRAA est activé est accentuée par l'utilisation des diurétiques.^{63,69,70} Le moment précis de son activation au cours de l'évolution des MVD demeure sujet à controverse, et concorde approximativement avec (ou peu avant) l'apparition des symptômes. Selon les études chez le chien asymptomatique atteint de MVD, les concentration sériques de rénine, angiotensine I, angiotensine II et aldostérone sont soit normales⁷⁰⁻⁷³ ou variablement augmentées.^{74,75}

Il convient également de souligner que des modèles expérimentaux de MVD canine supportent une activation locale hâtive de SRAA locaux dans les tissus cardiaques et rénaux, et ce en l'absence d'élévation systémique de rénine, angiotensine I, angiotensine II et aldostérone.⁷² Finalement, la présence de voies d'échappement pour le SRAA lors de l'usage d'Inhibiteur d'ECA (IECA) a également été établie chez le chien, impliquant la chymase et la kallikréine tissulaires,^{76,77} laissant entrevoir la possibilité d'un échappement de l'aldostérone tel que décrit chez l'humain.⁷⁸

2.3.3.3 Système des peptides natriurétiques :

S'opposant aux effets des SNS et SRAA, le système des peptides natriurétiques est caractérisé par l'expression de gènes fœtaux, réactivés lors de condition pathologiques, menant à la production de 3 peptides soit le peptide natriurétique atrial (*atrial natriuretic peptide*, ANP), le peptide natriurétique B (*brain natriuretic peptide*, BNP) et le peptide natriurétique C (*cerebral natriuretic peptide*, CNP). Chez l'humain, la production et la relâche de l'ANP et du BNP sont principalement stimulées par l'étirement du myocarde⁷⁹ mais il a été aussi démontré que le SNS, le SRAA, l'ischémie et l'inflammation ont également le pouvoir d'augmenter la libération de l'ANP et du BNP.⁸⁰⁻⁸³ Ceux-ci sont initialement libérés sous forme de propeptides, puis clivés en fragments biologiquement actifs à courte demi-vie (C-ANP, C-BNP) et fragment N-terminaux inactifs (NT-proANP, NTpro-BNP). La liaison des fragments actifs aux récepteurs (NPR-A) localisés dans le myocarde, les reins, les vaisseaux et le tissu surrénalien entrainera une

augmentation du taux de filtration glomérulaire, de la natriurèse et de la diurèse. Le système agit donc en partie comme un régulateur de la volémie à court terme. Au cours des dernières années, ce système a fait l'objet de recherches extensives, menant entre autre à l'utilisation du dosage de ces différents peptides comme de diagnostic et de pronostic dans de nombreuses conditions cardiaques. Plus récemment, un usage thérapeutique des peptides natriurétiques de synthèse lors d'insuffisance cardiaque congestive a vu le jour et est toujours sous-investigation.^{84,85}

2.3.3.4 Système Arginine–Vasopressine (AVP) :

La portion afférente de ce système se compose à la fois de récepteurs osmotiques localisés dans les vaisseaux portes et l'hypothalamus, ainsi que de barorécepteurs cardiaques et carotidien. La relâche d'AVP par la pituitaire postérieure sera ainsi stimulée. L'AVP libérée pourra interagir avec 2 types de récepteurs périphériques, soit avec les récepteurs V_{1a} des muscles lisses vasculaires, en amenant une vasoconstriction, et avec les V_2 localisés dans les tubules collecteurs rénaux, responsables de l'effet antidiurétique de l'AVP par l'insertion apicale de canaux aquaporine de type 2. Il a été démontré que les concentrations d'AVP augmentent généralement avec la sévérité de la maladie cardiaque chez l'humain,⁸⁶ et que la présence d'hyponatrémie dilutionnelle causée par l'AVP est associée à un mauvais pronostic chez l'humain et le chien.^{87,88} L'exploration d'applications thérapeutiques par le blocage des récepteurs V_2 et V_{1a} semble pour le moment avoir démontré une augmentation de l'élimination

d'eau libre, sans toutefois avoir été associée à une réduction de la mortalité chez l'humain en insuffisance cardiaque.

2.3.3.5 Endothéline-1 :

L'endothéline-1 représente un élément supplémentaire participant à la réponse neuroendocrinienne complexe des maladies cardiaques. Elle est libérée par les cellules endothéliales en réponse à l'hypoxie, à une exposition à l'angiotensine II et l'AVP ainsi qu'à des forces de cisaillement exagérées. L'endothéline-1 est reconnue comme un puissant vasoconstricteur, dont les effets font suite à son couplage aux récepteurs ET-A particulièrement abondants dans les reins, l'aorte et le myocarde. Les récepteurs ET-A cardiaques augmentent également l'inotropie. Un deuxième type de récepteurs, ET-B, localisés dans l'endothélium vasculaire, produiront une relaxation des cellules musculaires lisses adjacentes. Les effets nets de l'endothéline-1 sont donc liés à une distribution complexe de différents récepteurs dans les tissus. La vasoconstriction est reconnue comme l'effet physiologique prédominant. Les études actuelles supportent une activation relativement tardive de l'endothéline-1 dans le cours des maladies cardiaques canine.⁸⁹ Son élévation chez l'humain est un facteur pronostic négatif de mortalité précoce.⁹⁰ Une thérapie ciblant les récepteurs de l'endothéline-1 s'avèrerait théoriquement intéressante, mais les résultats des études actuelles sont décevants et des inquiétudes ont été soulevées quant à la possibilité d'effets adverses hépatiques chez l'humain.^{91,92}

Il est donc clair que la progression et la pathophysiologie menant les MVD vers un stade clinique symptomatique est un phénomène complexe, faisant intervenir de nombreux éléments. Ceux-ci incluent les dommages physiques causés à l'appareil mitral par le processus de dégénérescence tissulaire, la capacité d'adaptation du système cardiovasculaire aux changements hémodynamiques ainsi qu'une myriade de mécanismes neurohumoraux compensatoires, qui eux-mêmes pourront contribuer à la progression de la maladie, complétant la boucle du cercle vicieux menant à l'insuffisance cardiaque congestive progressive.

2.4 Aspect clinique des maladies valvulaires dégénératives canines :

2.4.1 Généralités :

Les maladies dégénératives mitrales représentent entre 75 et 80% des maladies cardiaques canines.^{3,8,29,93} La pathologie est rencontrée chez toutes les races de chien, mais une nette surreprésentation des chiens de petites races est observée, incluant Caniches, Papillon, Cavalier King Charles, Shi-Tzu, Dachshund.⁹⁴⁻⁹⁷ Sa prévalence est également largement influencée par l'âge, passant d'une très faible incidence chez les jeunes adultes vers une atteinte de près de 75% des sujets de 16 ans et plus.^{2,3,8,93} La maladie est typiquement de progression lente, avec une longue période asymptomatique s'étendant généralement sur plusieurs années avant l'apparition d'insuffisance cardiaque congestive.⁹⁸⁻¹⁰⁰ De nombreux chiens atteints de MVD légère resteront d'ailleurs asymptomatiques tout au long de

leur vie. On observe une tendance vers une évolution plus rapide chez les mâles^{73,98,100,101} et de multiples autres facteurs de risque en lien avec la progression ou le décès ont été identifiés, incluant l'âge, la sévérité des lésions valvulaires et la taille de l'oreillette gauche.^{73,98,99,102,103}

2.4.2 Signes cliniques et examen physique :

La plupart des cas de MVD se présentent initialement avec peu ou pas de signes cliniques et le point de départ du diagnostic découle fréquemment de la découverte d'un souffle holosytolique apexien gauche en plateau, dont l'intensité maximale se trouve au niveau du 5^{ième} espace intercostal. Une auscultation attentive par un clinicien expérimenté pourra également révéler à l'occasion la présence d'un souffle intermittent en fin d'expiration, ou la présence d'un « clic » mi systolique ou télé systolique avant même l'apparition d'un souffle. En fonction de sa sévérité, le souffle pourra irradier de façon variable, rendant parfois difficile l'auscultation d'une régurgitation tricuspidiennne concomitante. Chez le Cavalier King Charles, une forte association a été établie entre l'intensité du souffle et la sévérité de la régurgitation, la taille du cœur ainsi que la classe d'insuffisance cardiaque congestive (NYHA).^{95,104} Avec la progression de la maladie, le souffle devient plus intense, le 2^e bruit cardiaque peut s'assourdir et parfois être confondu avec l'apparition d'un S3.^{104,105} L'intensité du souffle pourrait être un indicateur moins intéressant de la sévérité de la maladie chez les autres races de chiens, notamment en raison de la variabilité de taille et de conformation entre les individus.

L'intensité du souffle pourra également varier avec les conditions de charge et la contractilité du myocarde, entraînant même parfois une diminution significative de l'intensité du souffle lors d'échec sévère du myocarde.¹⁰⁵

Les signes cliniques les plus fréquemment encourus lors de MVD sont généralement secondaires à la présence de congestion pulmonaire et donc d'insuffisance cardiaque congestive gauche (signes rétrogrades). La toux, bien que non spécifique, est un des signes prédominants, et est généralement accompagnée de tachypnée et de dyspnée. L'auscultation pulmonaire pourra mettre en évidence ou non la présence de crépitements, râles et bruits respiratoires augmentés. Il est à noter qu'un nombre important de chiens de petite race et d'âge avancé pourront développer des signes de toux en lien avec diverses autres pathologies, tel qu'un collapsus trachéal et la bronchite chronique, qu'il ne faut pas confondre avec de l'insuffisance cardiaque malgré la présence d'une MVD concomitante. Fréquemment, une toux sans œdème pulmonaire lors de MVD sera engendrée par la compression de la bronche principale gauche par l'oreillette gauche dilatée. La toux nocturne est également une caractéristique des maladies valvulaires avancées, parfois accompagnée de dyspnée (orthopnée). Des signes antégrades pourront aussi occasionnellement se manifester, entraînant une intolérance à l'effort, faiblesse voire syncopes. Ces signes cliniques sont généralement la résultante de la combinaison d'une fraction de régurgitation élevée, d'arythmies, d'hypertension pulmonaire et de quintes de toux. Finalement,

une défaillance ventriculaire droite est rarement observée, résultant d'une atteinte tricuspidiennne et entraînant la présence d'effusion pleurale, hépatomégalie et ascite à l'examen physique.

2.4.3 Diagnostic :

2.4.3.1 Radiographies :

Les radiographies thoraciques représentent un outil diagnostique de choix lors de MVD. Généralement l'histoire, la présentation clinique et l'examen physique permettent d'élever grandement l'indice de suspicion de MVD, et les clichés radiographiques permettront de renforcer ces trouvailles et d'explorer les autres diagnostics différentiels. Une dilatation atriale gauche est habituellement le changement initial le plus fréquemment encouru.¹⁰⁶

Sur les projections latérales, une augmentation du volume de l'oreillette pourra se traduire par une modification de l'angle caudo-dorsal de la silhouette cardiaque, un déplacement dorsal de la trachée et des bronches principales ainsi qu'un élargissement de la silhouette cranio-caudale et ventro-dorsale du cœur. Avec l'hypertrophie excentrique progressive du ventricule gauche, une augmentation du contact sternal du cœur est également notée. Dans les cas de dilatation atriale massive, on peut discerner l'oreillette en contraste avec les champs pulmonaire caudo-dorsaux (Figure 5). Sur les projections ventro-dorsales ou dorso-ventrales, une dilatation atriale pourra se manifester par un léger écartement des bronches principales, juste caudalement à la carina, puis par l'observation d'une densité tissulaire circulaire dans la même région. Une protrusion de

l'auricule gauche vers 2-3 heures sur la silhouette cardiaque pourra aussi témoigner de la dilatation atriale.

En plus de fournir des informations sur les changements dimensionnels de la silhouette cardiaque, des informations sur la volémie et l'hémodynamie pulmonaire, les radiographies sont d'une importance clinique cruciale. L'augmentation graduelle de la pression au niveau des vaisseaux pulmonaires pourra se traduire par l'apparition progressive d'une asymétrie artério-veineuse et d'une visualisation plus marquée de la portion périphérique des vaisseaux au niveau des lobes pulmonaires (poumons plus vasculaires). Progressivement, la balance entre la production de fluides interstitiels et la réabsorption lymphatique se perturbe, menant à l'apparition d'œdème interstitiel. Ce dernier se manifeste généralement par une perte de la définition franche de la bordure des vaisseaux, une proéminence des parois bronchiques et un changement global dans la radio-opacité des champs pulmonaires. La perte de contraste entre le parenchyme pulmonaire et les structures vasculaires et bronchiques devient aussi notable. Ces changements se manifestent habituellement plus sévèrement en région péri hilare et dans le lobe caudal droit. Sans intervention thérapeutique, la suite logique des événements entraîne généralement la progression vers un patron alvéolaire avec présence de bronchogrammes, témoignant de l'oblitération des espaces alvéolaires par l'œdème.

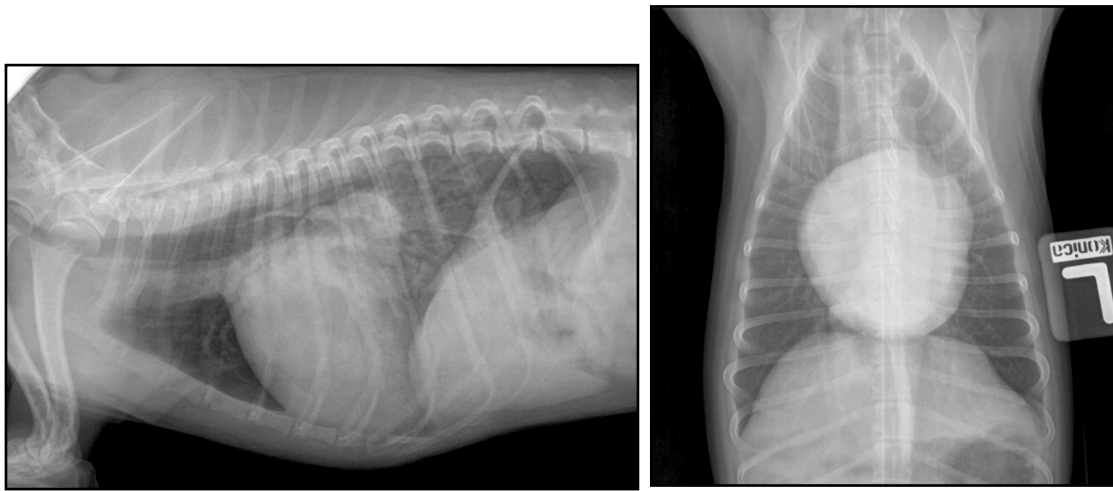


Figure 5 : Projections radiographiques latérale et ventro-dorsale d'un chien atteint de MVD sévère. On note une cardiomégalie généralisée avec proéminence de l'oreillette gauche.

2.4.3.2 Électrocardiographie (ECG) :

L'électrocardiographie, bien que souvent dans les limites de la normale lors de MVD, fait partie de la démarche diagnostique de toute condition cardiaque. Il est possible d'y observer des altérations reflétant la dilatation ventriculaire (augmentation d'amplitude de l'onde R, prolongement du QRS) et la dilatation atriale gauche (prolongement de l'onde P, onde P biphasique). L'axe électrique moyen est généralement préservé. Un rythme sinusal est habituellement conservé, mais on peut observer une perte de variabilité de la fréquence lors de maladie avancée et d'insuffisance cardiaque.¹⁰⁷ Les anomalies du rythme les plus couramment observées sont les contractions ventriculaires et atriales prématurées,^{6,108} découlant potentiellement de la fibrose progressive et de microthromboses ventriculaires. Dans les cas de dilatation atriale très sévère, une fibrillation

atriale (Figure 6) peut également être présente, souvent accompagnée d'une détérioration subite de l'état clinique qui, elle, résulte d'une augmentation démesurée de la fréquence cardiaque et de l'irrégularité du rythme.^{6,105,108}

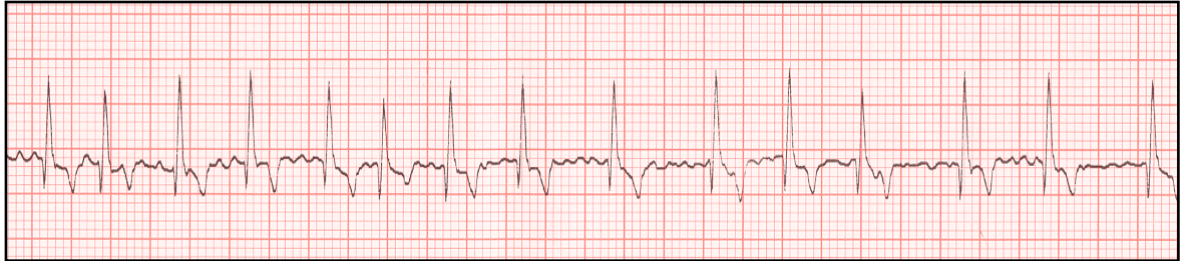


Figure 6 : Électrocardiogramme; Fibrillation atriale, DII, 10 mm/mV, 25 mm/sec.

2.4.3.3 Échocardiographie :

Au cours des dernières décennies, les progrès de l'échocardiographie ont permis de raffiner le diagnostic de diverses atteintes cardiaques, dont les maladies valvulaires acquises. L'utilisation judicieuse des images bidimensionnelles, mode M (temps-mouvement), Doppler pulsé, continu, couleur et tissulaire permet de collecter une foule d'informations menant à la détermination de la sévérité de la maladie et ultimement l'établissement de principes guidant la thérapie et le pronostic.

L'examen morphologique initial réalisé en mode bidimensionnel permet généralement d'apprécier le degré d'hypertrophie excentrique et de remodelage du ventricule, entraînés par la surcharge volumique chronique. L'augmentation des diamètres ventriculaires gauches (systolique et/ou

diastolique) pourra être objectivé à l'aide du mode temps-mouvement (Figure 7). L'examen attentif de l'appareil mitral est crucial afin d'y déceler la présence d'anomalies, tel un épaissement des festons, un étirement ou une rupture de cordages tendineux, la présence de prolapsus et de *flail* (Figure 8). L'avènement de l'échocardiographie tridimensionnelle permet de raffiner encore d'avantage la caractérisation des lésions macroscopiques.

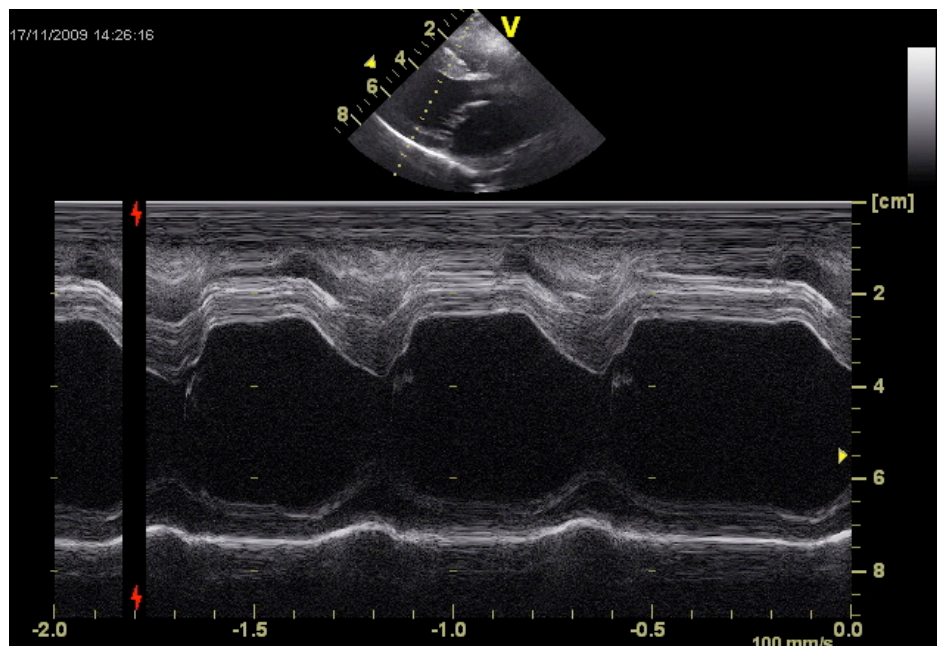


Figure 7: Mode-M , vue parasternale droite, coupe long axe chez un chien atteint de MVD modérée avec dilatation ventriculaire gauche.

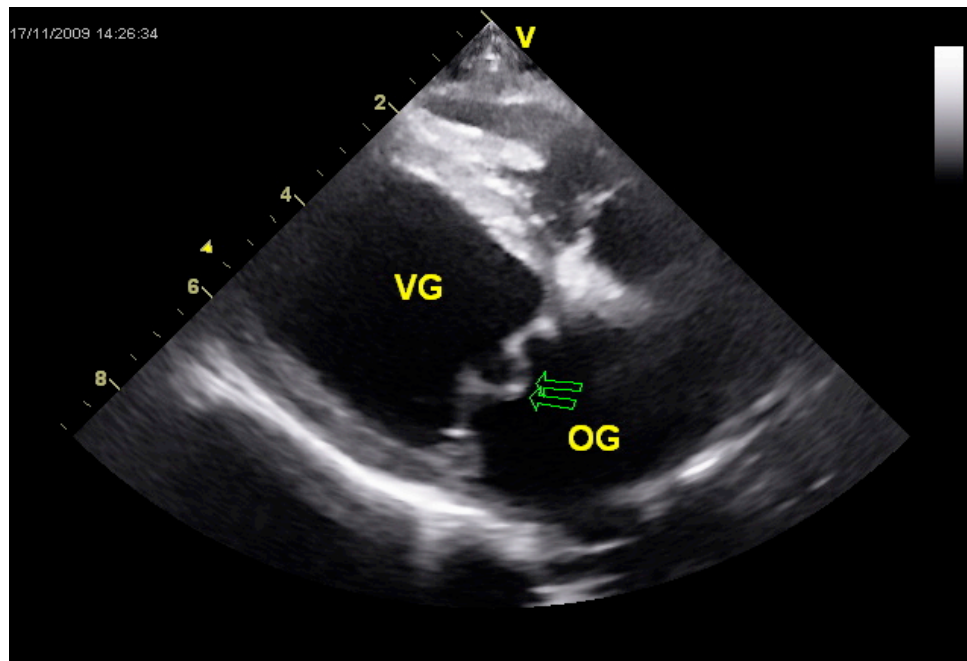


Figure 8 : Vue apicale gauche de l'appareil mitral anormal présentant un prolapsus du feston septal (flèches). VG;Ventricule gauche, OG;Oreillette gauche.

L'oreillette gauche est une structure importante à examiner étant donné le fort degré de corrélation établie entre la sévérité de la maladie et la taille de cette dernière.¹⁰⁹ L'oreillette est examinée par la fenêtre parasternale droite, en coupe longitudinale et transverse. Le rapport oreillette gauche/aorte peut être obtenu *via* le mode-M en coupe longitudinale ou *via* le mode bidimensionnel en coupe transverse. La coupe transverse est généralement préférée, permettant une évaluation plus adéquate du corps de l'oreillette, ce qui n'est pas toujours le cas de la coupe longitudinale.^{110,111} Un ratio oreillette/aorte en coupe transverse de plus de 1.5 (1.27–1.6) est généralement suggestif d'une dilatation atriale, et il est

commun d'observer des ratios de plus de 2.0 chez les chiens atteints d'insuffisance cardiaque congestive.^{111,112}

Un examen échocardiographique complet permet généralement d'évaluer la performance ventriculaire à l'aide des indices de phase d'éjection (fraction de raccourcissement, fraction d'éjection, vitesse circonférentielle de raccourcissement). Ces indicateurs classiques de contractilité et de fonction systolique sont toutefois imparfaits dans l'évaluation des MVD.¹¹³⁻

¹¹⁸ Les valeurs obtenues sont fréquemment normales à augmentées, en grande partie secondairement aux conditions de charges particulières auxquelles le myocarde est soumis dans les MVD. De fait, l'oreillette gauche étant une chambre à basse pression agissant telle une soupape d'échappement, la fuite mitrale aura pour effet de réduire la post-charge à laquelle le myocarde est soumis. S'ajoute à cette composante une augmentation de la pré-charge liée au reflux valvulaire et la rétention hydrique. La résultante est un degré et une vitesse de raccourcissement des myofibrilles nettement plus élevés. Des indices de phase d'éjection normaux, en présence d'une fuite mitrale importante sont donc probablement plus des indicateurs d'une diminution de la fonction systolique.¹¹³⁻¹¹⁸ Les indices volumiques télésystoliques ont donc été suggérés comme étant des indicateurs plus appropriés de la contractilité ou de fonction systolique lors de MVD.^{8,119} Mais en présence d'une forte activation du système sympathique, telle qu'observée dans l'insuffisance cardiaque congestive, ces indices ont également tendance à surestimer l'état de la contractilité intrinsèque du myocarde.¹²⁰

Le cas des grandes races de chiens atteints de MVD représente une situation particulière. Ces derniers ont tendance à démontrer rapidement des signes de défaillance du myocarde, et ce malgré des lésions valvulaires relativement peu marquées par rapport à ce qui est généralement observé chez les petites races.¹²¹ Il demeure incertain pourquoi ces individus montrent souvent des régurgitations massives, peu de lésions valvulaires et une dysfonction systolique. Certains de ces cas peuvent être facilement diagnostiqués à tort pour des cardiomyopathies dilatées.

Aux évaluations traditionnelles bidimensionnelle et mode temps-mouvement s'ajoute l'interrogation des flux sanguins *via* les Doppler couleur, pulsé et continu. Ces outils deviennent d'ailleurs particulièrement intéressants lors de la qualification et la quantification du flux régurgitant.⁸ Le Doppler couleur permet une appréciation visuelle directe de la régurgitation, idéalement en vue parasternale gauche afin d'obtenir un alignement optimal avec le jet régurgitant. La fuite mitrale se manifeste alors par un flux turbulent rétrograde au sein de l'oreillette gauche, ce qui permet de détecter l'incompétence valvulaire avec une sensibilité avoisinant les 90% chez l'humain.¹²²

Plusieurs techniques échographiques ont été décrites afin de tenter de quantifier le volume régurgitant de façon non invasive. Celles-ci permettent de limiter la subjectivité lors de l'évaluation de la sévérité de la condition et sont généralement comparées au cathétérisme et à la thermodilution afin d'en déterminer la validité, et les quatre principales

sont décrites ici.

2.4.3.3.1 Surface du jet régurgitant :

La mesure de la surface du jet régurgitant au niveau de l'oreillette gauche obtenue à l'aide du Doppler couleur en vue de quantifier la régurgitation est une méthode influencée par de multiples facteurs. La surface observée est proportionnelle au momentum du flux plutôt qu'au volume du flux régurgitant.¹²³ Le momentum du flux réfère à la taille de l'orifice régurgitant et le gradient de pression transvalvulaire. Ainsi, la surface du jet régurgitant sera largement influencée par le plan d'image obtenu, la direction du jet, la proximité du jet par rapport à la paroi atriale, la taille de l'oreillette ainsi que par l'ajustement de l'appareil (gain, fréquence). Il n'en demeure pas moins que la surface maximale du jet régurgitant, indexée à la surface atriale, corrèle relativement bien avec le volume régurgitant chez l'humain ainsi qu'avec le score d'insuffisance cardiaque chez le chien atteint de MVD.^{123,124} La longueur du jet, à l'inverse, ne corrèle que très pauvrement avec le volume régurgitant.⁸

2.4.3.3.2 Mesure des flux transvalvulaires :

Une autre technique permettant de quantifier le volume régurgitant consiste à soustraire le flux d'éjection aortique de l'influx mitral, la différence correspondant au volume régurgitant. Les flux mitraux et aortiques sont calculés *via* l'intégrale temps-vélocité (aire sous la courbe) du flux à travers les valves correspondantes obtenu avec le Doppler pulsé

(en diastole pour la valve mitrale et systole pour la valve aortique), multiplié par la surface de l'ouverture de chacune de ces valves.¹²⁵⁻¹²⁸ Le désavantage principal de ces techniques est le potentiel d'erreur important introduit lors de la mesure du rayon des ouvertures des valves, rayon qui se retrouve élevé au carré lors du calcul de la surface.¹⁰⁹ Une petite variabilité dans la mesure du rayon peut avoir un impact important sur le volume du flux calculé. Une modification de cette technique consiste à remplacer l'influx mitral par le volume d'éjection total ventriculaire, lui même calculé à l'aide de la méthode de Simpson modifiée sur image bidimensionnelle obtenue par la fenêtre apicale gauche. Théoriquement, cette variante pourrait se prouver plus fiable.

2.4.3.3.3 Dimension du jet proximal (*vena contracta*) :

L'évaluation du diamètre du jet régurgitant immédiatement à son origine (Figure 9) a été étudiée et extensivement documentée en échocardiographie humaine en vue de déterminer la sévérité de la régurgitation.¹²⁹⁻¹³² La méthode a démontrée une bonne corrélation avec les estimations angiographiques et échographiques du volume régurgitant,¹³³⁻¹³⁵ mais bien peu d'informations sont disponibles sur la fiabilité de la technique chez le chien atteint de MVD.

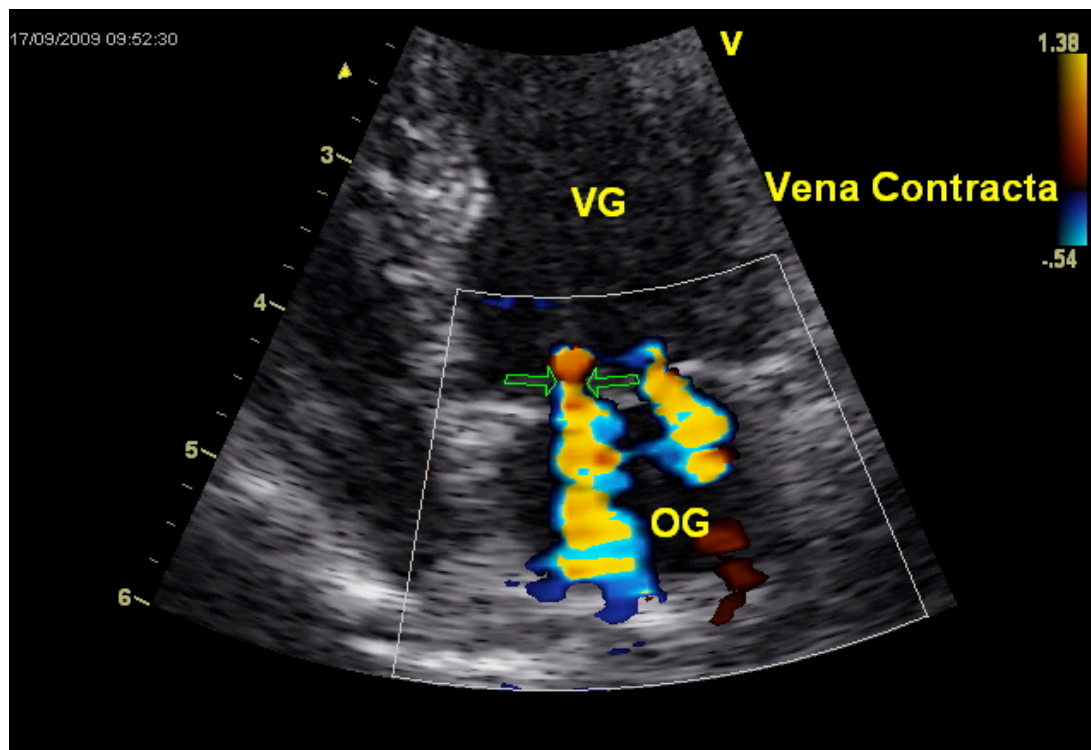


Figure 9 : Méthode de la *vena contracta* visant à mesurer le diamètre du jet régurgitant proximal (voir flèches), immédiatement au dessus (face atriale) des festons mitraux. À noter la présence d'un jet régurgitant double chez ce sujet.

2.4.3.3.4 Zone d'isovélocité proximale convergente (PISA) :

Finalement, l'évaluation de la PISA représente une autre technique permettant de quantifier le volume régurgitant mitral.¹³⁶⁻¹³⁸ Cette méthode se base sur le principe de la physique des fluides soutenant qu'à l'approche d'un orifice régurgitant, la vitesse du flux sanguin augmente en formant une série d'ondes d'isovélocité concentriques hémisphériques, dont la surface diminue et la vitesse augmente à l'approche de l'orifice. Le doppler couleur permet d'identifier et imager ces hémisphères d'isovélocité au niveau du ventricule gauche grâce à l'interface de repli

spectral de coloration bleu sur jaune se formant à la circonférence de l'hémisphère.

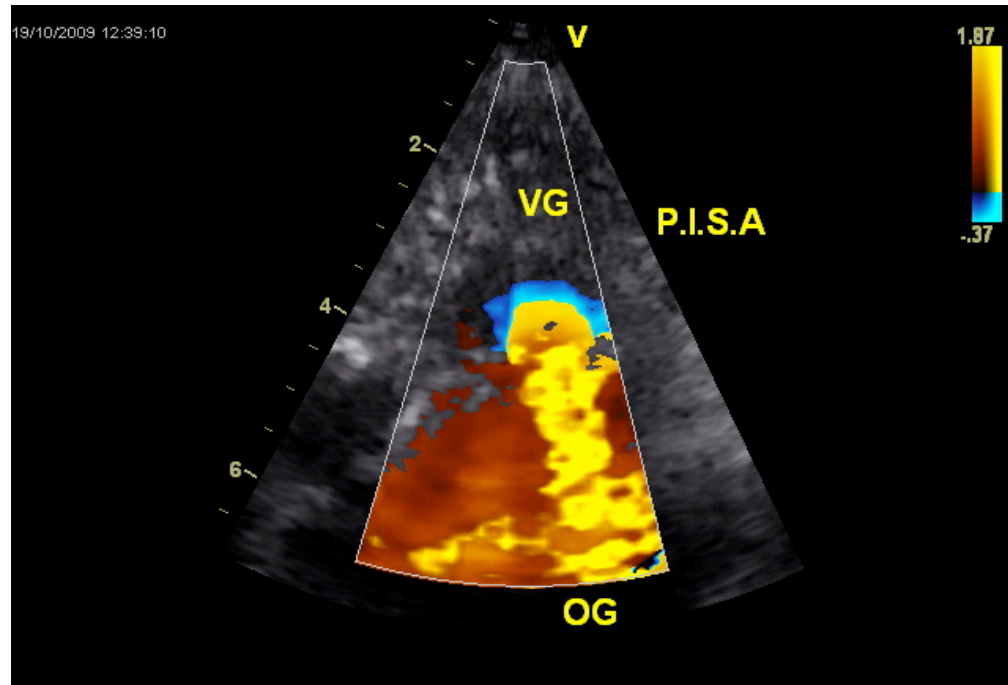


Figure 10 : Méthode de la PISA. VG;Ventricule gauche, OG;Oreillette gauche.

La vitesse du flux à la surface de cet hémisphère correspond donc à la vitesse du repli spectral (Nyquist limit). En accord avec l'équation de la continuité, le débit régurgitant à travers l'orifice est égal au flux de la PISA, donc au produit de la surface de cet hémisphère avec la vitesse du sang à cette surface, elle-même égale à la vitesse du repli spectral ou Nyquist limit. Donc:

$$\text{Débit}_{\text{rég.mitrale}}(\text{ml/sec}) = 2\pi r^2 \times \text{Vél}_{\text{repli}}(\text{cm/sec})$$

À partir de la fenêtre apicale gauche en vue 4 chambres, la valve mitrale ainsi que l'image Doppler couleur du jet régurgitant sont visualisées de façon optimale. Le volume régurgitant peut donc être obtenu en appliquant

les principes de l'équation de Gorlin simplifiée (ou simplification de Hakki) au flux régurgitant transmitral.

$$\text{Flux} = \text{CSA} \times \text{Vélocité}$$

Où CSA correspond à l'aire de efficace de l'orifice régurgitant (AEOR), on obtient ainsi:

$$\text{Débit}_{\text{rég.mitrale}} (\text{ml/sec}) = \text{AEOR} \times \text{Vél}_{\text{rég.mitrale}} = 2\pi r^2 \times \text{Vél}_{\text{repli}} (\text{cm/sec})$$

Donc:

$$\text{AEOR} = 2\pi r^2 \times \text{Vél}_{\text{repli}} / \text{Vél}_{\text{rég.mitrale}}$$

Et

$$\text{VR}_{\text{mitral}} = \text{AEOR} \times \text{VTI}_{\text{rég.mitrale}}$$

La méthode de la PISA se montre particulièrement intéressante en raison de sa bonne corrélation avec les méthodes plus invasives de détermination, sa simplicité relative d'exécution, ainsi que sa validation dans l'étude des MVD canines.^{109,139-142} Cette technique comporte néanmoins son lot de désavantages. Elle nécessite un certain degré d'habileté technique et d'expertise, un patient coopératif et a malheureusement tendance à devenir moins précise dans certaines situations.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Dans le cas de petites zones d'isovélocité, le volume régurgitant aura tendance à être sous-estimé, en raison d'une compression radiale de l'hémisphère, adoptant une forme plutôt aplatie, alors que de larges zone d'isovélocité souffriront d'une compression latérale et donc d'une surestimation du volume régurgitant. La sélection de la bonne zone d'isovélocité ainsi que de valeur de Nyquist du Doppler joueront donc un rôle crucial dans l'estimation du

volume régurgitant. Afin de pallier à ces faiblesses, plusieurs variantes et modifications de la technique ont été suggérées et sont toujours en développement.¹⁴⁵⁻¹⁵⁰

Tableau 1 : Avantages et limitations des différentes techniques d'évaluation de la sévérité de la régurgitation.

Méthode d'évaluation	Avantages	Limitations
Taille de l'oreillette	<ul style="list-style-type: none"> - Simplicité - Spécificité - Méthode bien établie et reconnue 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité lors de changement aigu de sévérité
Surface du jet régurgitant	<ul style="list-style-type: none"> - Simplicité - Appréciation de l'orientation du jet 	<ul style="list-style-type: none"> - Affectée par facteurs techniques et hémodynamiques - Sous-estimation avec jet excentrique (jet touchant paroi atriale)
Flux transvalvulaires	<ul style="list-style-type: none"> - Quantification - Valide pour jets multiples ou excentriques 	<ul style="list-style-type: none"> - Facteur d'erreur important peut être introduit - Non valide si fuite aortique
Diamètre proximal jet (Vena contracta)	<ul style="list-style-type: none"> - Relativement simple - Quantification assez bonne - Ok avec jet excentrique 	<ul style="list-style-type: none"> - Mauvais si jets multiples - Petites valeurs introduisent grand % erreur
Zone isovélocité prox. (PISA)	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne quantification - Procure information sur sévérité des lésions (EROA) et sur la surcharge volumique (volume régurgitant) 	<ul style="list-style-type: none"> - Moins fiable avec jet excentrique - Non valide avec jets multiples - Techniquement plus exigeant

2.4.4 Thérapie :

Les principaux objectifs visés par la thérapie des MVD incluent la diminution de la sévérité de la régurgitation, prévenir ou diminuer la congestion pulmonaire, maintenir le débit cardiaque et maintenir les réserves cardiovasculaires.⁸ Ces différents objectifs pourront être atteints par des modalités chirurgicales ou médicales, et la priorité accordée à chacune d'entre-elles pourra varier d'un patient à l'autre.

2.4.4.1 Traitement chirurgical :

Le traitement de choix pour les patients humains atteints de maladie mitrale sévère repose sur une plastie ou un remplacement valvulaire. Les diverses techniques de réparation décrites incluent les annuloplasties en anneaux ou par plication, résection quadratiques des segments de valve avec prolapsus et rattachement/raccourcissement de cordages tendineux. Les réparations sont considérées plus complexes qu'un remplacement total de valve, mais présentent des avantages mécaniques non négligeables et évitent l'usage chronique d'anticoagulants. Les interventions chirurgicales chez le chien demeurent pratiquées sur une base exceptionnelle, et relativement peu de données sont disponibles sur le sujet. Un des facteurs limitant réside dans les coûts associés à de telles procédures, découlant de la nécessité de la circulation extracorporelle au cours de l'intervention. Les principales indications actuelles pour un remplacement valvulaire chez le chien incluent un volume ventriculaire gauche diastolique supérieur à 180 ml/m², une dysfonction systolique documentée par un volume ventriculaire

gauche télésystolique de plus de 40 ml/m² et une fraction de régurgitation de plus de 60%. Les contre-indications générales se basent sur les données de la médecine humaine et l'expérience vétérinaire parcimonieuse. Elles sont : La présence d'une fibrillation atriale, une bronchite chronique sévère et collapsus trachéal, ainsi qu'un poids corporel sous les 8 kg.¹⁵¹ Les données initiales sur les remplacements valvulaires canins semblent décevantes. Malgré un taux de survie postopératoires de 88% (7 cas sur 8) et une amélioration notable des paramètres échocardiographiques, la seule étude clinique prospective vétérinaire rapporte un haut taux de thromboses (7 cas sur 8), et ce malgré une thérapie anticoagulante jugée adéquate.¹⁵² Les plasties valvulaires, bien qu'également aussi très pauvrement documentées, semblent apporter de meilleurs résultats à long terme, avec une durée de résolution de l'insuffisance cardiaque congestive médiane de 2 ans chez 50% des patients (n=9).¹⁵³ Il n'en demeure pas moins que bien peu de données cliniques sont disponibles sur le sujet, et qu'exception faite de rares rapports de cas et études expérimentales,¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ la littérature concernant les interventions chirurgicales sur l'appareil mitral canin laisse beaucoup de place au développement.

2.4.4.2 Traitement médical :

2.4.4.2.1 Stade asymptomatique :

L'évolution clinique naturelle des MVD canines se caractérise par une longue période asymptomatique au cours de laquelle les dommages tissulaires de l'appareil valvulaire progressent lentement. Parallèlement, divers mécanismes de compensation se mettent en place. Au fur et à mesure que l'insuffisance valvulaire progresse, il devient de plus en plus difficile pour le cœur de prévenir une augmentation de la pression capillaire pulmonaire terminale sous le seuil de l'œdème pulmonaire et de maintenir le débit cardiaque. À ce stade, les signes cliniques sont généralement évidents. Il est toutefois plausible, avant cette apparition claire de symptômes, que le patient présente déjà des signes légers telle une intolérance à l'effort, souvent indétectable aux yeux des propriétaires. Ces chiens appartiennent fréquemment à une population gériatrique à activité restreinte et sont couramment affectés par de multiples pathologies concomitantes (collapsus trachéal, bronchite chronique, arthrose). Ces maladies peuvent brouiller les pistes cliniques et nuisent à la détection précoce de signes légers associés à la MVD. Néanmoins, les interventions thérapeutiques en stade asymptomatique ont fait et font toujours l'objet de multiples investigations, posant un dilemme clinique certain, à savoir si la thérapie avant l'insuffisance cardiaque congestive est bénéfique, inefficace ou même nuisible. Le traitement idéal des MVD devrait renverser ou freiner la progression de la dégénérescence des tissus de l'appareil valvulaire. Malheureusement aucune thérapie spécifique ne

permet actuellement d'accomplir ceci. Au cours de la progression de la MVD, un remodelage cardiaque important s'effectue sous forme d'une hypertrophie excentrique en réponse à la surcharge de volume et à la fuite valvulaire grandissante.¹⁵⁸ Théoriquement, un traitement médical pouvant réduire la fuite valvulaire et contrecarrer le remodelage maladaptatif du myocarde pourrait permettre de ralentir la progression de la maladie. Les molécules ayant le potentiel d'accomplir cette tâche et ayant fait l'objet d'études expérimentales ou cliniques comprennent les β -bloquants,^{159,160} les vasodilatateurs artériels tel l'amlodipine,^{58,161} les IECA^{160,161,162} et les agents modulant la fibrose comme les bloqueurs des récepteur de l'aldostérone.¹⁶³

Artériodilatateurs (hydralazine, amlodipine, prazosin) :

Les vasodilatateurs artériels en administration aiguë ont démontré sur des modèles expérimentaux, la capacité de réduire le volume régurgitant en réduisant le gradient de pression transvalvulaire, favorisant ainsi une vidange plus optimale du ventricule en direction antégrade (aorte).^{161,164} La rationnelle hémodynamique derrière l'usage de telles molécules a donc été démontrée, mais leurs effets à long terme ainsi que leur bénéfice clinique dans les stades asymptomatiques de la maladie naturelle restent à déterminer.

β-bloquants (atenolol, carvedilol) :

L'idée derrière l'utilisation des β-bloquants se base sur l'activation précoce du SNS et l'effet bénéfique de ces molécules sur la fonction myocardique, comme il a été démontré chez l'humain ainsi que dans un modèle expérimental de régurgitation mitrale chronique chez le chien.^{159,160} Actuellement aucune étude clinique ne supporte leur usage dans les MVD canines asymptomatiques. Du côté humain, les plasties et remplacements valvulaires réalisés de plus en plus hâtivement limitent la réalisation de larges études sur l'utilisation chronique des β-bloquants en stade asymptomatique. Deux études pilotes réalisées sur des patients atteints de MVD sans altération de la contractilité ont démontré une réduction du travail myocardique et de la mortalité avec l'usage des B-bloquants.^{165,166} L'absence actuelle de recommandations quant à leur utilisation dans les MVD s'explique par le manque de données cliniques chez le chien et le potentiel des β-bloquants à précipiter une décompensation lorsqu'introduits en stade avancé de la maladie, étant donné leurs effets inotrope et chronotrope négatifs.

IECA :

Les IECA sont fréquemment prescrits avant l'apparition des symptômes d'insuffisance cardiaque chez le chien. La rationnelle derrière cette pratique s'appuie sur l'activation du SRAA et son importance dans la régulation de la pression sanguine, la volémie, la balance électrolytique ainsi que l'effet de l'angiotensine II sur le remodelage du myocarde. Il a

donc été suggéré par plusieurs que les chiens atteints de MVD en stade asymptomatique pourraient bénéficier de l'introduction d'une telle médication. À ce jour, 2 larges études prospectives multicentriques, randomisées à double-insu ont été conduites, SVEP et VetProof, en vue de documenter l'effet d'une monothérapie à base d'enalapril sur la progression des MVD canines asymptomatiques.^{98,167} Toutes deux n'ont pu démontrer un avantage clair et significatif du groupe traitement vs. le groupe placebo quant au moment d'apparition de l'insuffisance cardiaque congestive. S'opposent à ces études de grande envergure deux séries de cas étudiés de façon rétrospective, où un effet bénéfique du bénazépril sur les MVD asymptomatiques a été suggéré.^{168,169} S'ajoutent à ces données les résultats de certaines études expérimentales, témoignant de la complexité du remodelage myocardique lors de MVD, et montrant que de bloquer l'ECA ou les récepteurs d'angiotensine II ne permettent pas de prévenir ce remodelage et pourrait même l'accentuer.^{158,170,171} Les recommandations actuelles de la littérature humaine suivent ces directions, suggérant qu'en absence d'hypertension systémique, l'introduction d'une thérapie à base d'IECA chez les patients affectés par une MVD chronique asymptomatique n'est pas indiquée.¹⁷²

Bloqueurs d'aldostérone :

La dernière catégorie de molécules suscitant actuellement un certain intérêt dans le traitement des maladies asymptomatiques comprennent les bloqueurs des récepteurs d'aldostérone, plus précisément le

spironolactone et l'éplérenone. La démonstration de zones de fibrose et d'artériosclérose au sein du myocarde des chiens affectés de MVD et le potentiel anti-fibrotique rapporté du spironolactone supporte le bénéfice théorique des bloqueurs d'aldostérone dans la condition.^{173,174} Il reste toutefois à déterminer si leur usage clinique a effectivement le potentiel de prolonger le statut asymptomatique des chiens affectés par une MVD et ainsi améliorer leur pronostic.

2.4.4.2.2 Insuffisance cardiaque :

En présence de signes d'insuffisance cardiaque congestive, la thérapie traditionnelle s'applique, dont les objectifs incluent le soulagement de la surcharge volumique, maintien du débit cardiaque, réduction de la régurgitation, du travail myocardique et de la MVO_2 , ainsi que minimiser les effets néfastes des neuro-hormones sur le myocarde.¹⁷⁵ Ces buts sont atteints par l'utilisation judicieuse de diurétiques aux dosages requis et l'ajout d'IECA en raison de leur effet synergique avec les diurétiques et de leur capacité à améliorer la tolérance à l'exercice et la survie.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ Divers agents se verront greffés à la thérapie chronique, incluant les inotropes positifs/sensibilisateurs des myofibrilles au calcium tel le pimobendane, les vasodilatateurs, la digoxine ainsi que les β -bloquants. Les cas les plus sévèrement affectés (œdème fulminant) bénéficieront également d'un apport en oxygène, d'agents vasodilatateurs plus puissants tels la nitroglycérine et le nitroprussiate, ainsi qu'un support inotropique via l'usage de la dobutamine. Une titration précise de la thérapie en vue de

contrôler la pré-charge et la post-charge dans les limites permettant une amélioration des signes rétrogrades et ce sans compromettre le débit cardiaque et la perfusion périphérique est essentielle. Ceci représente dans les cas réfractaires un défi clinique de taille, nécessitant un monitoring serré.

Furosémide :

L'usage du furosémide lors d'insuffisance cardiaque congestive est depuis longtemps un incontournable, induisant une diurèse et donc une contraction du volume extracellulaire, responsable de la baisse de pression veineuse et capillaire pulmonaire. La réduction de la congestion permet une amélioration rapide des signes cliniques de l'insuffisance cardiaque rétrograde. Malgré l'absence d'études contrôlées sur l'usage du furosémide dans les MVD décompensées, son utilisation fait consensus au sein de la communauté vétérinaire. L'utilisation du furosémide ne demeure pas sans conséquences et peut amener une déshydratation excessive, des désordres électrolytiques et une réduction de la perfusion de divers organes dont les reins. Une défaillance rénale est possible. Un choc circulatoire pourra aussi s'en suivre, phénomène exacerbé par la présence d'une dysfonction systolique du myocarde. L'emploi du furosémide devra donc être effectué avec grande précaution lors de maladie rénale concomitante ou dans le traitement des conditions cardiaques à faible débit.

Bloqueurs d'aldostérone :

Le spironolactone est reconnu comme un diurétique faible, généralement utilisé en combinaison avec le furosémide. Des données expérimentales récentes obtenues sur des chiens normaux supportent ce fait, avec absence d'effet sur la diurèse d'eau et de sodium à divers dosages.¹⁷⁹ De par son mode d'action, l'effet diurétique du spironolactone est appelé à se manifester en fonction de l'activité de l'aldostérone du sujet traité et il est connu que les niveaux d'aldostérone peuvent augmenter chez certains chiens recevant du furosémide, même si un IECA est utilisé de façon concomitante.¹⁸⁰ Le phénomène est influencé par les dosages reçus et s'explique par une inhibition incomplète de l'ECA et la présence des voies de contournement telle la chymase.^{181,182} L'usage des bloqueurs d'aldostérone s'appuie également sur la démonstration de leur impact positif sur la survie chez l'humain en insuffisance cardiaque congestive (RALES study), et ce à des dosages en deçà de l'effet diurétique.¹⁸³ Les effets anti-fibrotiques des bloqueurs d'aldostérone ont été démontrés expérimentalement avec l'usage d'éplérenone mais il reste à confirmer si tel est le cas lors des MVD canines spontanées.¹⁶³

Thiazides :

À l'image du spironolactone, les thiazides sont reconnus pour leur puissance relativement faible et demeurent utilisés en combinaison avec le furosémide, en vue de tenter de bloquer plus efficacement le pouvoir de réabsorption hydrique du néphron. Les informations quant à l'utilité et

l'efficacité des thiazides chez le chien se limitent à de rares études expérimentales et rapport de cas.¹⁸⁴

IECA :

L'utilisation des IECA représente l'un des aspects les plus étudié et documenté de la thérapie de l'insuffisance cardiaque canine. De multiples études prospectives à double insu ont été complétées (COVE, IMPROVE, BENCH)¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ ainsi que nombre d'études comparatives. Ces études ont démontré la tolérabilité des IECA chez le chien en insuffisance cardiaque atteint de MVD, ainsi que leur potentiel à améliorer la qualité de vie et la survie lorsqu'utilisés en combinaison avec les diurétiques.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ Leur usage est donc recommandé lors de MVD décompensée.

Pimobendane :

La place des agents inotropes positifs dans la thérapie des MVD a longtemps été et demeure encore sujette à controverse. Ces chiens développent une hypertrophie excentrique et ne semblent démontrer une dysfonction systolique que tard dans l'évolution de la maladie.^{119,185} Ceci est par contre moins clair à la lumière de certaines investigations utilisant des méthodes d'évaluation plus précises, supportant la présence d'un certain degré de dysfonction systolique déjà lors de MVD asymptomatique.^{186,187} Le Pimobendane est un inodilatateur, possédant donc à la fois des propriétés vasodilatatrice et inotrope positive liées à l'inhibition de la phosphodiesterase III/V et une sensibilisation des

myofibrilles au calcium. Son effet a initialement été étudié cliniquement dans les cardiomyopathies dilatées, et la molécule a beaucoup gagné en popularité dans le traitement des MVD canines. Le sujet sera discuté en détails dans la section 3, et son usage actuel lors d'insuffisance cardiaque congestive est supporté par diverses études.¹⁸⁸⁻¹⁹³ La plus récente, de taille imposante, multicentrique et menée à double insu, a clairement démontré un effet bénéfique de la molécule sur la survie des chiens atteints de MVD décompensées.¹⁹³

2.4.4.3 Thérapies complémentaires :

À la thérapie traditionnelle largement acceptée s'ajoute une panoplie de traitements complémentaires ayant le potentiel théorique ou démontré d'améliorer la qualité de vie et la survie des patients atteints de MVD. Parmi celle-ci on compte la restriction alimentaire sodée, qui depuis longtemps fait partie des recommandations générales à mettre en place lors de diverses maladies cardiaques.⁸ Il a par contre été démontré qu'une restriction sodée chez une population de Cavalier King Charles atteint de MVD asymptomatique entraînait une activité sérique plus grande de la rénine et une augmentation de la concentration en aldostérone, comparativement à une diète standard contrôle.¹⁹⁴ Connaissant les effets potentiels de l'activation du système SRAA sur la progression des maladies cardiaques, la recommandation des auteurs qui en découle est d'éviter une restriction sodée agressive chez les patients asymptomatiques. En ce qui a trait aux patients symptomatiques, une étude a permis de mettre en

évidence une réduction significative des dimensions atriales et ventriculaires lors d'insuffisance cardiaque secondaire à une MVD à l'aide d'une restriction sodée.¹⁹⁵ À lumière de ces données et considérant le fait que la cachexie et l'anorexie représentent des motifs fréquents (68%) d'euthanasie chez les patient cardiaques,¹⁹⁶ les recommandations actuelles au sujet de la diète stipulent de tenter d'introduire une diète hyposodée dans la mesure du possible chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, mais si la faible palatabilité de ces diètes devient un facteur limitant, il devient alors au bon jugement du clinicien traitant d'en peser le bénéfice.

L'utilisation d'agents broncho-dilatateurs et antitussifs est également indiquée dans les situations où une compression significative de la bronche principale gauche est évidente, entraînant des signes cliniques. Certains patients affectés par un collapsus trachéal concomitant bénéficieront également de telles thérapies.⁸ Les principaux agents antitussifs recommandés incluent le butorphanol, l'hydrocodone et le dextrométhorphan. Les divers dérivés des xanthines s'avèrent de bon choix de broncho-dilatateurs, et les agents agonistes des récepteurs β_2 (terbutaline, albuterol) devraient être utilisés avec prudence en raison de leur effet chronotrope positif.

L'ajout d'agents antioxydants et de suppléments en acides gras essentiels (omega-3) a également fait l'objets de diverses investigations, reposant

entre autre sur leur capacité à réduire la production de divers cytokines (TNF- α , IL-1 β),¹⁹⁷ cytokines souvent incriminées dans la progression des symptômes et la cachexie cardiaque présente chez nombre de ces patients. L'utilisation de la vitamine C semble avoir apporté un bénéfice lors de certaines études chez l'humaine,¹⁹⁸⁻²⁰⁰ mais les évidences cliniques de son utilité en insuffisance cardiaque congestive, tout comme celle de divers autres agents antioxydants, demeure à documenter plus solidement chez le chien atteint de MVD. Ces dires s'appliquent également au Coenzyme Q10, sur lequel des données contradictoires sont rapportées,²⁰¹ et dont ni la dose optimale ni le bénéfice clinique n'ont été déterminés en médecine vétérinaire. Il n'en demeure pas moins que des évidences supportent la présence de stress oxydatif et un rôle des radicaux libres lors de dysfonction myocardique chez le chien, ouvrant la porte vers ces avenues thérapeutiques.^{202,203}

3. Le Pimobendane :

3.1 Propriétés pharmacodynamiques et mécanismes d'action :

Le pimobendane (4,5-dihydro-6-[2-(4-methoxyphenyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinone) (Figure 8) est un agent appartenant à la classe des dérivées benzimidazoles pyridazinone, combinant comme principales propriétés des effets inotropes positifs et vasodilatateurs périphériques, lui valant l'appellation d'agent « inodilatateur ».

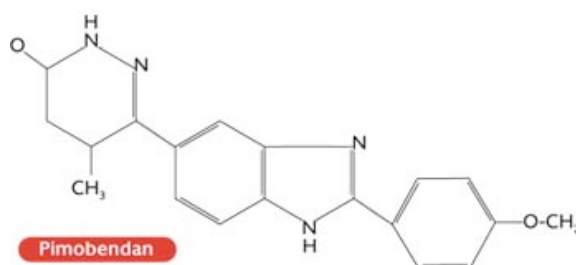


Figure 11 : molécule de pimobendane

Les dérivés benzimidazoles exercent leur effet inotrope positif via la combinaison de l'inhibition sélective de la phosphodiesterase III, l'enzyme responsable de la dégradation de l'AMPc,²⁰⁴ ainsi que par la sensibilisation des myofibrilles au calcium. Le pimobendane appartient donc non seulement à la catégorie des inhibiteurs de phosphodiesterases, mais également aux agents dits « sensibilisateurs au calcium ». Ces derniers se distinguent particulièrement des agents inotropes positifs traditionnels (incluant les inhibiteurs de phosphodiesterase III) par leur capacité à stimuler l'inotropie sans entraîner de surcharge cytosolique en calcium comme la digoxine.²⁰⁵ L'avantage principal qui en découle est une

demande énergétique moins prononcée associée à l'effet inotrope positif, un potentiel pro-arythmique moins élevée et le ralentissement des anomalies de relaxation cardiaque fréquemment encourues.²⁰⁶ L'inhibition de la phosphodiesterase III permet une augmentation d'AMPc intracellulaire, menant à la phosphorylation de plusieurs protéines, incluant les canaux calciques voltage dépendants du sarcolemme, le phospholamban (la sous-unité régulatrice de la pompe calcique du réticulum sarcoplasmique) et le complexe troponine-tropomyosine. La conséquence est une augmentation de la contractilité du myocarde en facilitant l'influx et la relâche de calcium des dépôts intracellulaires, ainsi qu'une meilleure relaxation du myocarde secondaire à la récupération accentuée du calcium par le réticulum sarcoplasmique, mécanisme contribuant également à l'effet vasodilatateur du pimobendane.^{206,207}

La liaison du calcium sur le site régulateur à faible affinité de la troponine C joue un effet modulateur sur le couplage actine-myosine et la contraction-relaxation cardiaque.^{208,209} Le pimobendane permet d'augmenter l'affinité de ce site régulateur pour le calcium, entraînant la maximisation de l'interaction actine-myosine à une concentration cytosolique donnée en calcium, et du coup la contractilité cardiaque. Ce phénomène a donc l'avantage de produire une augmentation de la contractilité sans modification des concentrations intracellulaires en calcium. Cet effet de sensibilisation au calcium s'est même avéré plus prononcé sur les myofibrilles de myocarde humain défailant que sur des

myofibrilles saines,²¹⁰ accentuant donc l'importance de ce mécanisme en insuffisance cardiaque.

3.1.1 Études *in-vitro* :

Il a été démontré que le pimobendane augmente la contractilité des muscles cardiaques isolés de plusieurs espèces animales, dont le chien, le chat et le cochon d'inde, à des concentrations variant entre 0.03 et 1000 $\mu\text{mol/L}$.²¹¹⁻²¹⁹ L'UD-CG 212, son métabolite principal actif, s'est avéré jusqu'à 30 fois plus puissant sur les muscles papillaire isolés.²¹¹ Le pimobendane montre très peu d'effet chronotropique sur des préparations de cellules atriales à battement spontané, confirmant sa sélectivité inotropique.²¹² Des études myothermiques sur des muscles papillaires isolés de cochon d'inde ont démontré qu'à l'inverse des inhibiteurs de phosphodiesterase traditionnels, le pimobendane permet d'augmenter la contractilité sans affecter négativement l'économie du myocarde, ouvrant la porte vers un potentiel thérapeutique intéressant.²²⁰

Au niveau électrophysiologique, les études menées sur des muscles papillaires de cochon d'inde ont permis de documenter une facilitation des potentiels d'actions lents calcium-dépendants, un prolongement et une augmentation de l'amplitude des potentiels d'action et une augmentation de la vélocité de dépolarisation maximale en phase 0 suite à l'introduction du pimobendane ou de son métabolite actif, l'UD-CG 212.^{214,215,219,221} Aucun

impact appréciable n'a été documenté sur les potentiels d'actions rapides sodium-dépendants.^{214,221}

Une autre propriété du pimobendane documentée lors d'études *in-vitro* et digne de mention est son effet sur la fonction plaquettaire. Le pimobendane et l'UD-CG 212 inhibent l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, le collagène et la thromboxane, effet vraisemblablement engendré par l'inhibition de la production de thromboxane A₂.²²²⁻²²⁵

3.1.2 Études *in-vivo* :

Les effets hémodynamiques du pimobendane ont été étudiés sur un grand nombre de modèles expérimentaux au cours des années 80 et 90. Ces études ont permis de confirmer la présence d'un effet inotrope positif, associé à une veno et artériodilatation chez le chat,²²⁶ chien,^{226,227,238} lapin²²⁸ et porc,^{229,230} anesthésiés et conscients. L'effet prédominant de la médication intraveineuse à faible dose (0.3 mg/kg et moins) est la vénodilatation, alors que la stimulation de l'inotropie et l'artériodilatation se manifestent généralement de façon plus importante à des dosages plus élevés.²²⁷⁻²³⁰ On observe notamment des effets hémodynamiques comprenant une réduction modérée de la pré-charge et de la post-charge et amélioration des performances cardiaques, traduits par une baisse de la pression artérielle et de la résistance vasculaire périphérique, réduction de la pression ventriculaire gauche télédiastolique, augmentation du débit et de la fréquence cardiaques et une augmentation notable du taux maximal de changement dans la pression ventriculaire gauche (LV dP/dt_{max}).^{206,227,229}

L'effet vasodilatateur du pimobendane a été documenté dans la plupart des lits vasculaires suivant son administration intra-veineuse, et ce de façon particulièrement importante au niveau de la circulation splanchnique et cérébrale.^{227,230} Une augmentation de la perfusion coronaire, épocardique et endocardique a également été notée chez le chien et le porc, à des dosages variant entre 0.1 et 1 mg/kg IV.²²⁸⁻²³¹

Les effets hémodynamiques du pimobendane ont également été démontrés sur une variété de modèles expérimentaux de dysfonction du myocarde, incluant l'insuffisance cardiaque aiguë induite par ischémie chez le chien et le porc,^{232,233} dépression du myocarde induite par le propranolol chez le chien,²²⁷ insuffisance cardiaque chronique suivant une infarction du myocarde chez le porc,²³⁴ et insuffisance cardiaque induite par électrostimulation (*pacing*) ventriculaire chez le chien.²³⁵ La réponse hémodynamique de ces modèles suite à l'administration du pimobendane était caractérisée par une augmentation dose dépendante de la force maximale de contraction, de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et du volume d'éjection, ainsi qu'une chute marquée de la pression capillaire pulmonaire et des pressions artérielles systoliques et diastoliques. Lors d'une l'étude sur le modèle canin d'électrostimulation (*pacing*) ventriculaire, la réponse inotropique du myocarde était également accompagnée d'une accélération de la relaxation isovolumique, amélioration du dP/dt et de la distensibilité du myocarde, suggérant un effet lusitrope positif concomitant.²³⁵ Fait intéressant, une thérapie à long

terme à base de pimobendane chez un modèle génétique de cardiomyopathie ischémique chez le hamster a permis d'augmenter la survie du groupe traitement, les auteurs concluant à un ralentissement de la cardiomyopathie grâce à la molécule.²³⁶

Étant donné les antécédents pro-arythmiques des générations précédentes d'inhibiteurs de phosphodiesterase (melrinone et amrinone), une attention particulière a également été portée aux effets électrophysiologiques *in vivo*. Chez le chien conscient et anesthésié, suite à l'administration intraveineuse de 0.1 à 1 mg/kg de pimobendane, une accélération de la conduction atrio-ventriculaire, diminution des périodes réfractaires atriales, ventriculaires et nodales, ainsi que de la repolarisation ventriculaire ont été notées. Aucune altération significative de l'automaticité du nœud sinusal ou de la conduction intra-atriale et du système de His-Purkinje n'a été documentée.^{228,237,238} Ces effets ont été grandement attribués à l'effet vagolytique du pimobendane secondaire à la baisse de pression artérielle, ainsi qu'à l'augmentation du tonus sympathique lié à l'activation des barorécepteurs. Néanmoins, l'effet de raccourcissement de la période réfractaire se traduit par une augmentation du risque arythmogénique, risque s'étant manifesté par une augmentation de l'incidence de fibrillation ventriculaire et une tendance ($p=0.083$) vers l'augmentation de la mortalité à 24h dans un modèle canin d'infarction aiguë du myocarde.²³⁸

3.2 Propriétés pharmacocinétiques :

Le pimobendane est bien absorbé après administration orale, avec une biodisponibilité de 70% chez de jeunes humains en santé. On note toutefois une variabilité considérable entre les sujets.²³⁹ Sa pharmacocinétique a été qualifiée de linéaire suite à administration intraveineuse ou orale, à des dosages entre 1.25 et 10 mg et une forte liaison aux protéines est observée (97%).²⁴⁰ La C_{\max} moyenne observée pour le pimobendane obtenue suite à l'administration d'une dose unique de 2.5 mg chez des patients en insuffisance cardiaque congestive était de 16 $\mu\text{g/L}$, survenant à 1,6 heure (t_{\max}) post administration orale,²⁴¹ alors que des t_{\max} aussi rapides que 0.86 et 0.87 heure ont été rapportés lors d'une autre étude suite à l'administration orale de 5 mg de pimobendane chez des humains en insuffisance cardiaque.²⁴² Les énantiomères (+ et -) du pimobendane présentent certaines particularités, dont une concentration significativement plus élevée au niveau des globules rouges que dans le plasma pour les 2 isomères (5.8 et 8.4 fois) après une administration unique de 5 mg oralement. Une liaison préférentielle aux globules rouges de l'isomère (-) a été observée, avec un volume de distribution nettement plus faible de ce dernier (0.32 L/kg) vs. l'isomère (+) (0.62 L/Kg), calculé en se basant sur les concentrations érythrocytaires et un modèle ouvert à 2 compartiments.²⁴² La liaison plus importante de l'isomère (-) pourrait expliquer son effet inotrope positif plus marqué (150%) sur le muscle cardiaque canin.

Le pimobendane est métabolisé au niveau du foie, majoritairement par l'isoforme CYP1A2 du cytochrome P-450 en son métabolite actif O-déméthyl, l'UD-CG 212. Il est éliminé à 74% dans les selles sous forme de glucuronates et à 17% dans l'urine.^{206,243,244} Fait à noter, les profils de concentration plasmatique après une dose unique de 5 mg étaient similaires chez les sujets sains et les sujets atteints d'insuffisance rénale.²⁴⁰

3.3 Études cliniques chez l'humain :

Suite à la documentation des effets cardiovasculaires intéressants du pimobendane, de multiples études cliniques²⁴⁵⁻²⁵⁵ ont été entreprises, permettant pour la plupart de confirmer les trouvailles des modèles expérimentaux.^{226,235} Lors de petits essais cliniques non contrôlés chez l'humain, l'administration intraveineuse d'une dose unique de 5 mg de pimobendane chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (NYHA classe II et III) a entraîné une augmentation de la fréquence et du débit cardiaques, ainsi qu'une réduction de la pré-charge. Ces effets se sont manifestés dans les 10 premières minutes suivant l'administration, avec des effets maximaux obtenus entre 2 et 4 heures.²⁴⁵⁻²⁴⁶ Lors d'études hémodynamiques à plus long terme, les effets bénéfiques de la médication se sont prolongés sur des périodes de 2 et 26 semaines, suite à l'administration de 5 mg 2 fois par jour, ne démontrant pas de phénomène d'accoutumance ou de tachyphylaxie.^{247,248}

Des études cliniques²⁴⁹⁻²⁵¹ avec l'utilisation de formulations orales ont également permis par la suite de confirmer nombre d'effets observés lors

des études hémodynamiques avec administration intraveineuse : réduction significative de la pression atriale et capillaire pulmonaire, augmentation de la fréquence et du débit cardiaques. Ces effets ont été observés aussi rapidement que 1 heure après l'administration orale, avec un maximum observé environ 6 heures post-administration.²⁴⁹ En plus de l'effet inotrope positif du pimobendane, une baisse de la consommation en oxygène du myocarde a été enregistrée, possiblement secondairement à l'effet vasodilatateur coronaire et périphérique de la molécule.²⁵⁰⁻²⁵¹ Les effets bénéfiques du pimobendane ont également été documentés au niveau neurohumoral, la molécule ayant entraîné une réduction significative des niveaux de catécholamines plasmatiques (noradrénaline, adrénaline) après 5 jours de traitement chez des patients en insuffisance cardiaque congestive.²⁵² Un renversement de la désensibilisation des récepteurs adrénergiques a également été documenté suite à l'administration de pimobendane, ainsi qu'une tendance vers la réduction des niveaux d'angiotensine II et d'activité de la rénine chez des patients en insuffisance cardiaque chronique.^{252,253}

Le pimobendane a également été évalué dans 3 études d'envergure, randomisées et contrôlées, comprenant respectivement 242, 198 et 317 patients en insuffisance cardiaque congestive.²⁵⁴⁻²⁵⁶ La première²⁵⁴ incluant un groupe contrôle actif (enalapril) alors que les 2 suivantes^{255,256} incluaient un groupe placebo. Les trois études ont mis en évidence une amélioration de la tolérance à l'effort et l'absence d'effet pro-arythmique de la

molécule. Lors de la dernière et plus large des trois investigations, un nombre de décès plus élevé a été noté dans le groupe pimobendane (36/212 vs. 11/108).²⁵⁶ Malgré l'absence de différence significative entre les 2 groupes, cette trouvaille a mis un important frein à la poursuite de l'investigation clinique sur l'usage du pimobendane chez l'humain en occident, limitant la littérature à de rares études expérimentales et rapports de cas depuis ce temps. Une seule étude supplémentaire d'envergure publiée en 2002, réalisée en orient, a permis de réitérer l'effet bénéfique de la molécule sur les paramètres cardiovasculaires et la tolérance à l'effort, tout en démontrant une réduction de la morbidité, sans évidence d'augmentation de la mortalité ou des évènements adverses.²⁵⁷ Étant donné l'historique d'augmentation de mortalité induite par les générations précédentes d'inhibiteurs de phosphodiesterase III chez l'humain, l'arrivée de molécules exerçant exclusivement leurs effets inotropes positifs *via* la sensibilisation des myofibrilles au calcium (levosimendan) a largement retenu l'attention au cours des dernières années.

3.4 Études cliniques vétérinaires :

L'utilisation clinique du pimobendane en médecine vétérinaire a fait son apparition au début de la dernière décennie. Initialement utilisé lors de cardiomyopathie dilatée en raison de son potentiel inotrope positif, le pimobendane s'est avéré prometteur lors d'insuffisance cardiaque congestive secondaire à cette pathologie, notamment en améliorant la

survie et la qualité de vie du Doberman Pinscher lors d'études randomisées et placebo contrôlées.^{258,259} Nombre d'études ont également porté sur l'utilisation du pimobendane lors de maladies dégénératives mitrales. Une première investigation prospective randomisée et contrôlée comparant l'utilisation du pimobendane à l'énalapril chez des chiens atteints de MVD décompensée a démontré une bonne tolérance du pimobendane, mais aucune différence significative n'a été documentée entre les 2 groupes au niveau de la qualité de vie. Certains paramètres échocardiographiques (diamètres ventriculaires gauches télésystolique et télédiastolique, volume télésystolique indexé) semblaient mieux dans le groupe pimobendane après 28 jours de traitement, mais la signification clinique des ces trouvailles a été considérée discutable en raison de la sévérité plus grande de la maladie dans le groupe énalapril au moment de l'inclusion.¹⁸⁹ Une réduction des évènements adverses (mort, euthanasie, retrait) a été observée avec l'utilisation du pimobendane vs. ramipril au cours d'une seconde étude prospective randomisée lors de MVD avec insuffisance cardiaque congestive,¹⁸⁹ alors que les résultats préliminaires d'un autre groupe d'investigateurs comparant l'utilisation du pimobendane vs. benazépril dans des conditions similaires n'a pas permis de détecter de différence significative tant en ce qui attrait aux effets hémodynamiques qu'à la morbidité et la mortalité.^{190,191} Une plus récente étude clinique prospective conduite en Europe et portant sur l'utilisation du pimobendane dans les MVD décompensées, incluant 76 chiens divisés en groupe pimobendane (n=41) et groupe benazépril (n=35) , a en contrepartie

démontré une amélioration du score clinique d'insuffisance cardiaque du groupe pimobendane vs. benazépril après 56 jours de traitement, alors qu'une survie prolongée ($p=0,0022$) a également été observée dans le groupe pimobendane (415 jours) vs. benazépril (128 jours).¹⁹² Finalement, l'évidence la plus forte en faveur de l'utilisation de la molécule dans le traitement des MVD décompensées provient d'une étude prospective multicentrique, randomisée et contrôlée, incluant 260 chiens à travers 11 pays. Les résultats de cette étude ont clairement démontré une amélioration significative de la survie chez le groupe pimobendane avec une médiane de 267 jours, vs. 140 chez le groupe ayant reçu le benazépril ($p=0,0099$).¹⁹³

En ce qui attrait aux stades asymptomatiques des MVD (ISACHC 1a et 1b), relativement peu de données sont disponibles actuellement. Alors qu'un effet bénéfique du pimobendane a pu être documenté sur la régurgitation mitrale à l'aide d'un modèle expérimental canin de MVD,⁵³ une étude clinique portant sur un groupe de chien Beagle en stade 1a, a quand à elle inversement démontré une aggravation de la maladie chez les sujets recevant le pimobendane.²⁶⁰

Chapitre II – Matériel et méthode :

L'étude réalisée au CHUV a été approuvée par le comité d'utilisation et de soins aux animaux de l'Université de Montréal.

1. Sujets :

L'échantillon ayant fait l'objet des investigations était composé de 24 chiens, appartenant à la clientèle du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de l'Université de Montréal (CHUV), recrutés entre septembre 2003 et décembre 2005. On comptait 10 mâles et 14 femelles, dont l'âge moyen était de 10,5 ans (SEM +/- 2,75 ans; étendue, 5-16 ans) au moment de leur entrée dans l'étude et dont le poids corporel moyen était de 7.3 kg (+/- 3.8 kg; étendue 2.7-18.7 kg). Différentes races étaient représentées (5 Caniches, 3 Shih Tzu, 3 Bichon, 3 Schnauzer miniature, 2 Lhasa Apso, 1 Shetland, 1 Border Collie, 1 Terrier Norfolk, 1 Poméranien, 1 West Highland White Terrier, 1 Cavalier King Charles Spaniel, 1 Boston Terrier et 1 croisé) et une nette tendance vers un poids corporel de moins de 10 kg était présente, correspondant bien aux caractéristiques de signalement de la maladie rapportées dans la littérature.

1.1 Critères d'inclusion :

- Chien mâle ou femelle.
- Présence d'un souffle cardiaque systolique apexien gauche.

- Évidence échocardiographique de MVD (Épaississement des festons valvulaires +/- prolapsus valvulaire, +/- rupture de cordage tendineux) .
- Détection d'une fuite mitrale cliniquement significative à l'aide du Doppler couleur.
- Évidence échocardiographique d'une dilatation atriale gauche significative (OG/Ao > 1.6).
- Classe d'insuffisance cardiaque ISACHC 1b (voir Annexe 1).

1.2 Critères d'exclusion :

- Présence d'une seconde maladie cardiaque concomitante (acquise ou congénitale).
- Évidence d'une maladie systémique significative pouvant compromettre ou interférer avec l'absorption ou le métabolisme de la médication (dysfonction hépatique, rénale, gastro-intestinale ou autre).
- Présence d'une condition contre-indiquant l'utilisation du pimobendane.
- Évidence d'une lésion ischémique récente du myocarde.
- Présence à l'échocardiographie d'un jet régurgitant excentrique compromettant la quantification de la régurgitation.
- Patient non coopératif.
- Femelle gestante ou en allaitement.

- Chien ayant reçu des traitements cardiaques ou modification de dosage depuis moins de 1 mois.
- Classe d'insuffisance cardiaque $ISACHC \geq 2$.

2. Configuration de l'étude :

L'étude intitulée "Effect of pimobendan on echocardiographic values in dogs with asymptomatic mitral valve disease" était une étude clinique prospective, contrôlée, d'une durée de 6 mois, au cours de laquelle les 19 premiers chiens présentés ont été assignés au groupe traitement pimobendane (P), alors que les 5 derniers cas ont été attribués au groupe contrôle (C). L'investigateur responsable de la réalisation des échocardiographies (RDF) était masqué à cette configuration du protocole, n'ayant pas connaissance de l'attribution des cas dans ces 2 groupes.

Chaque patient bénéficiait d'une évaluation cardiaque et systémique complète au moment de sa présentation afin de s'assurer que tous les critères d'inclusion et d'exclusion étaient respectés (questionnaire clinique, examen physique, radiographies thoraciques 2 vues, hémato-biochimie complète, analyse urinaire, échocardiographie, ECG, pression artérielle indirecte). Par la suite, selon le cas, le pimobendane était introduit au dosage standard de 0,2 à 0,3 mg/kg ajuster selon la taille des comprimés et le poids de l'animal, 2 fois par jour, et ce pour la durée totale de l'étude. Aucun changement n'était apporté au traitement du groupe contrôle.

Chaque sujet était réévalué selon la même formule aux jours 30, 90 et 180, afin de collecter les données cliniques et échocardiographiques.

Tableau 2. Plan de l'investigation suivie au cours de l'étude

Paramètres	Évaluations			
	Jour 0	Jour 30	Jour 90	Jour 180
Questionnaire	x	x	x	x
Examen physique	x	x	x	x
Hématologie	x	x	x	x
Biochimie	x	x	x	x
Analyse d'urine	x			
Radiographies	x	x	x	x
Pression artérielle	x	x	x	x
ECG	x	x	x	x
Échocardiographie	x	x	x	x

ECG, électrocardiographie.

3. Détails des procédures cliniques de l'étude :

3.1 Collecte des informations :

Tous les examens physiques ont été effectués par le même investigateur (MAO), en suivant la procédure standard préétablie par la grille d'évaluation (Annexe 3). Les questionnaires d'évaluation (Annexe 3) ont été complétés par le même vétérinaire, à la lumière de l'information fournie par les propriétaires lors de la période de discussion, avant d'effectuer la suite des investigations. Ce vétérinaire était informé des traitements en place.

3.2 Examens sanguins et urinaires :

Les examens ont été réalisés selon les normes de collecte et de manipulation des échantillons établie par le CHUV, ainsi que les analyses complètes effectuées par le service de diagnostic, suivant le protocole standard applicable aux examens effectués sur les échantillons fournis par l'hôpital des animaux de compagnie. Les paramètres biochimiques, hématologiques et urinaires mesurés sont présentés à l'annexe 4. Les valeurs normales utilisées correspondent aux valeurs rapportées par le dit laboratoire.

3.3 Examens radiographiques :

Les examens radiographiques, comprenant 2 projections standard thoraciques, soit latérale gauche et ventro-dorsale, ont tous été réalisés à l'aide d'un système d'imagerie radiographique numérique, selon les normes de qualité du service d'imagerie du CHUV. Les images ont été analysées par un spécialiste en imagerie médicale. Après l'étude complétée, les radiographies ont été consultées par un des investigateurs (MAO) afin d'obtenir les indices de Buchanan (ratio cardio-vertébral thoracique, VHS), selon la technique précédemment décrite.²⁰³

3.4 Mesures de pression artérielle :

Les pressions artérielles indirectes ont été obtenues par le personnel technique du service de médecine interne, *via* l'utilisation d'un Doppler ultrasonique, manomètre de pression et brassard adapté à la taille du

patient (largeur du brassard = 40% de la circonférence du membre). Une attention particulière était accordée à minimiser l'état de stress de l'animal lors de la procédure, et la moyenne de trois lectures consécutives était collectée.

3.5 Électrocardiogramme (ECG) :

Les évaluations électrocardiographiques ont été obtenues à l'aide d'un appareil de diagnostic commercial (Fukuda denshi), en décubitus latéral droit, et l'enregistrement de 3 dérivation (DI, DII, DIII) sur une période minimale consécutive de 1 minute était effectué. Advenant un doute sur la présence d'anomalies, un tracé plus prolongé était obtenu. Les tracés ont été analysés par un même investigateur (MAO).

3.6 Méthodologie échocardiographique :

Tous les examens échocardiographiques ont été réalisés par le même investigateur (RDF) à l'aide d'un appareil commercial Philips ATL 5000 équipé de 2 sondes sectorielles de 4-2 et 7-4 MHz et monitoring ECG continu dérivation II. Les examens ont été réalisés sans sédation dans la mesure du possible. Advenant la nécessité d'utiliser une contention chimique, l'utilisation de butorphanol à dose minimale efficace (0.2-0.4 mg/kg) était envisagée, protocole ayant démontré un effet minimal sur la fonction cardiorespiratoire du chien.²⁶¹

3.6.1 Détermination de la morphologie cardiaque :

Les mesures ventriculaires traditionnelles étaient effectuées en mode M selon les recommandations de l'American Society of Echocardiography (A.S.E) *via* la fenêtre parasternale droite, en coupe longitudinale ou transverse, en prenant soin de placer le plan de coupe perpendiculairement aux parois ventriculaires et immédiatement sous l'appareil mitral au niveau des cordages tendineux.^{262,263} Les mesures télédiastoliques ont été effectuées au sommet du complexe QRS, alors que les mesures systoliques, elles, étaient effectuées au moment où l'excursion de la paroi ventriculaire et du septum est maximale, et ce en positionnant toujours le curseur selon la règle de la bordure dominante ou «leading edge».

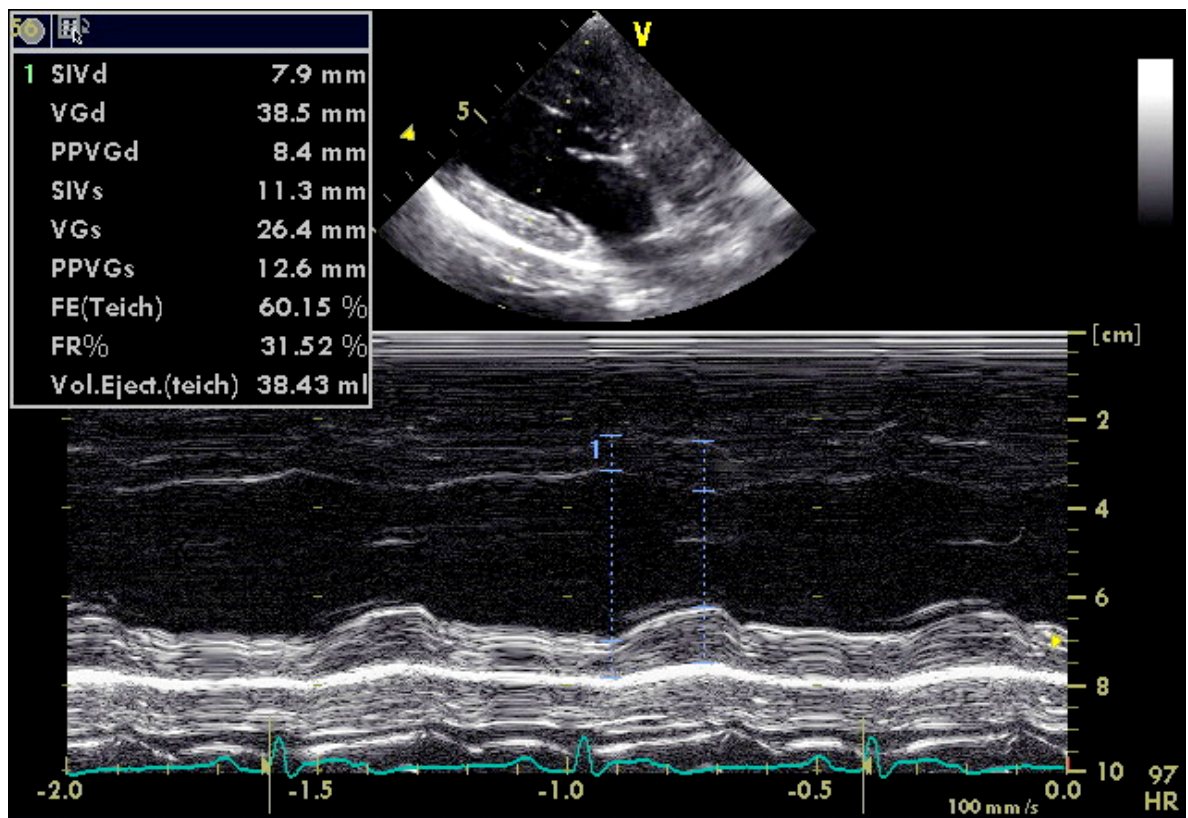


Figure 12 : Échocardiographie mode-M utilisé afin de documenter les dimensions ventriculaires gauches.

L'étude de la valve mitrale a d'abord été effectuée en mode bidimensionnel (2D) afin d'en observer la morphologie et le mouvement, déterminer la sévérité de son remodelage et épaissement ainsi que de noter la présence de prolapsus ou « flail ». Une coupe transmitrale en mode-M *via* la fenêtre parasternale droite permettait l'étude du tracé des festons mitraux.

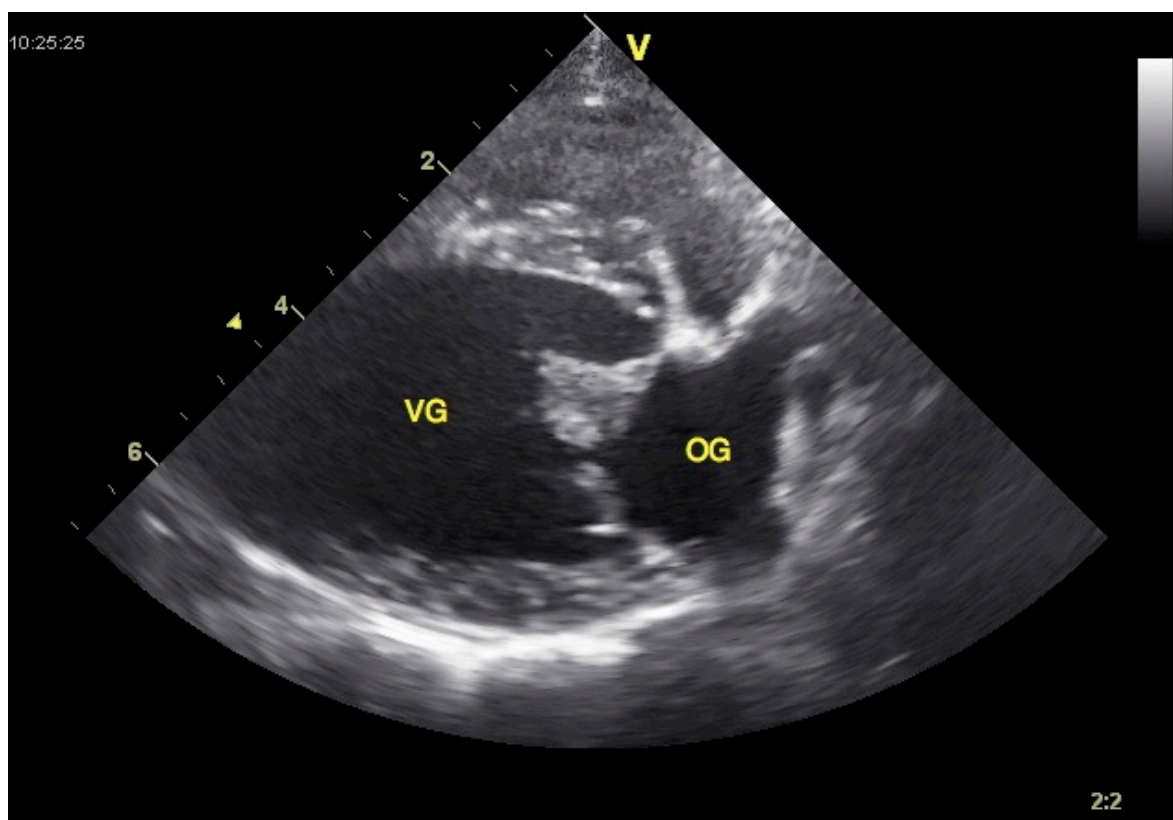


Figure 13 : Évaluation échocardiographique de la morphologie de l'appareil mitral en mode bidimensionnel (2D). VG; ventricule gauche, OG; oreillette gauche.

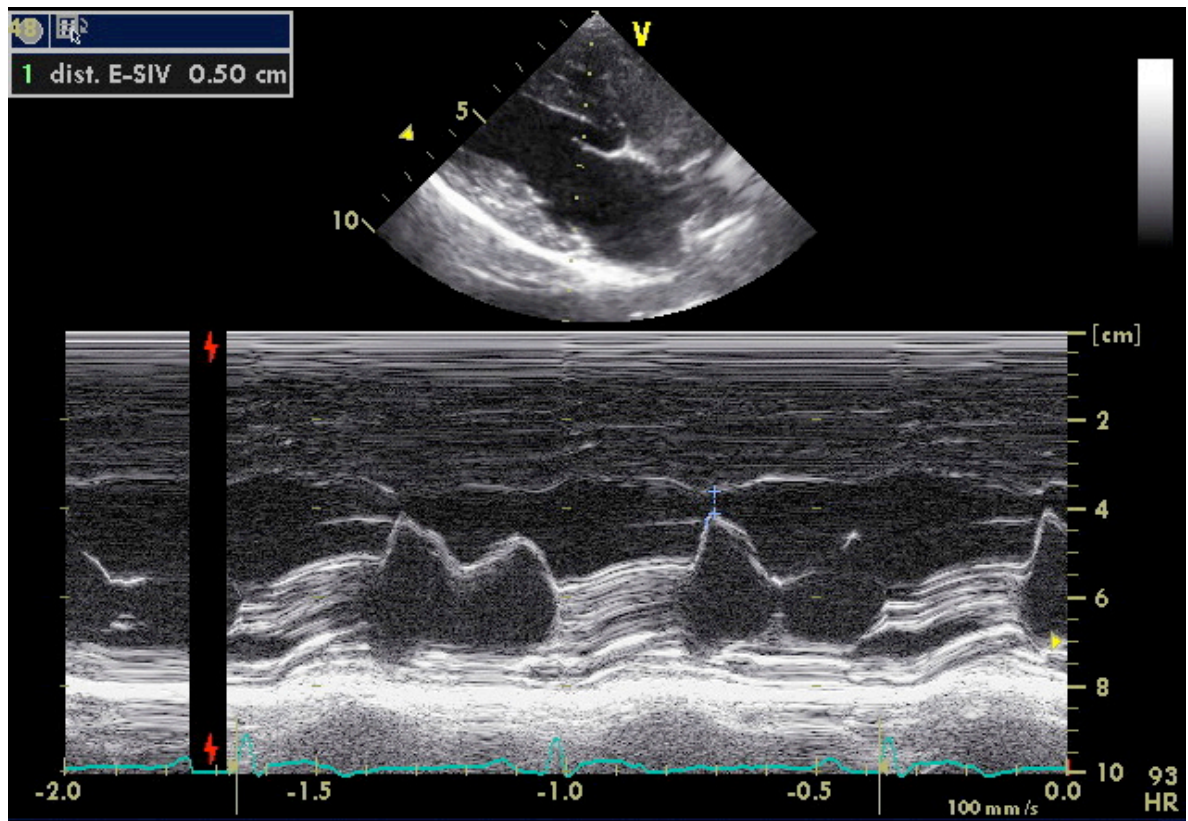


Figure 14 : Coupe échocardiographique transmitrale en mode-M

Une coupe légèrement plus crâniale traversant de façon perpendiculaire la base de l'aorte et une partie de l'oreillette gauche sur la vue longitudinale à 5 chambres permettait d'obtenir les temps d'intervalles systoliques (Figure 15). Afin de pouvoir documenter adéquatement les temps d'éjection ventriculaire gauche (LVET) et temps de pré-éjection (PEP) sur cette vue, l'angle de coupe devait être positionnée de façon à obtenir un tracé des sigmoïdes aortiques gauche et non coronaire, prenant l'aspect d'échos linéaires doubles en systole et qui se joignent en une ligne simple en diastole. Le PEP était alors déterminé en mesurant le temps s'écoulant entre l'onde Q de l'ECG et le moment de l'ouverture de la valve aortique, intervalle correspondant à la contraction isovolumique. Le LVET correspond

à l'intervalle compris entre l'ouverture et la fermeture des sigmoïdes aortiques. Ces dernières mesures seront utilisées dans l'évaluation de la fonction cardiaque, discutée plus bas.

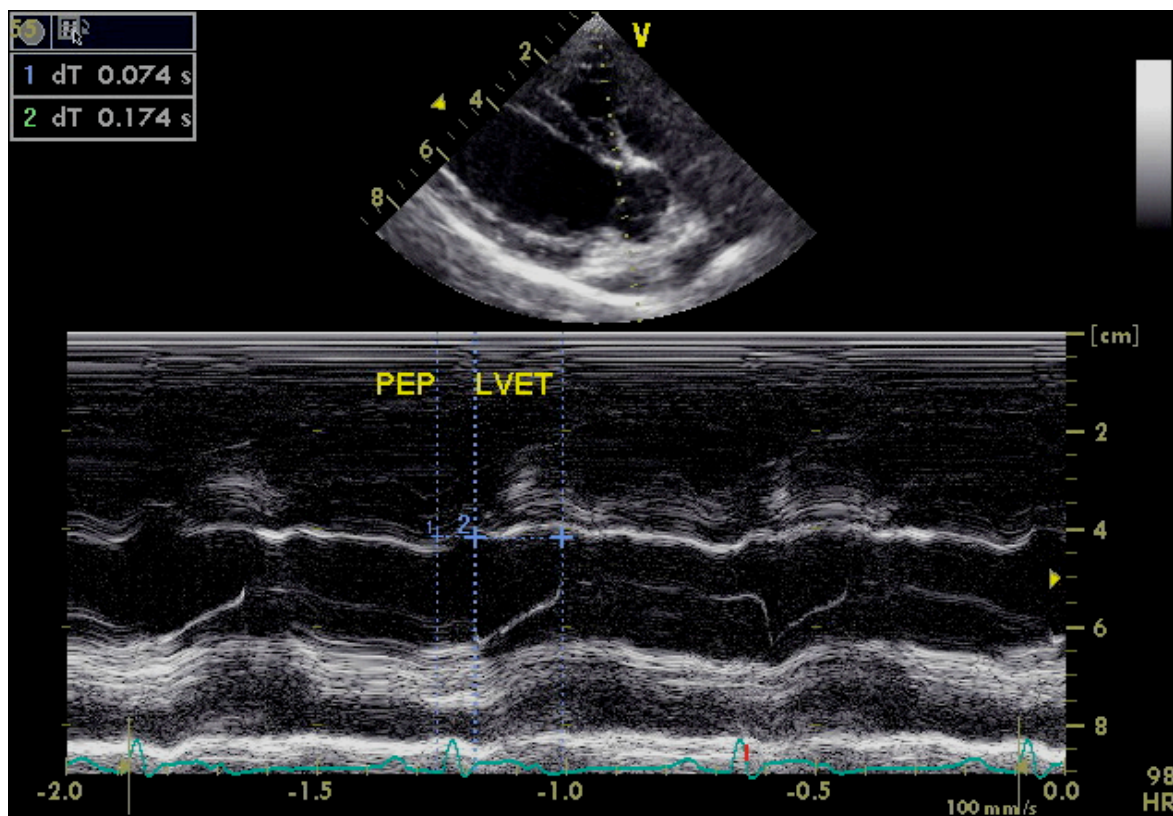


Figure 15 : Évaluation des temps d'intervalles systoliques, mode-M sur vue grand-axe 5 chambres, fenêtre parasternale droite. PEP ; temps de pré-éjection, LVET; temps d'éjection ventriculaire gauche.

L'évaluation de la dilatation atriale gauche a été accomplie avec la mesure du rapport Ao/OG, effectuée en 2D par la fenêtre parasternale droite. Les mesures étaient obtenues à l'aide d'une coupe transversale transaortique à la base du cœur, en diastole. La sonde était donc positionnée de façon à couper l'aorte au niveau de sa racine tout en visualisant l'oreillette ainsi que l'auricule gauche. La mesure du diamètre interne de la racine aortique

s'effectue au moment où les sigmoïdes de la valve sont fermés, en suivant l'axe formé par l'apposition des sigmoïdes non coronariens et coronarien gauche. Le diamètre interne de l'oreillette s'effectue dans le prolongement de l'axe formé par l'apposition des sigmoïdes aortiques non-coronarien et coronarien droit, en traversant le corps de l'oreillette gauche. Cette dernière technique semblerait plus adéquate pour détecter une dilatation de l'oreillette gauche, jugée significative avec un ratio OG/Ao supérieur à 1,6.¹¹¹

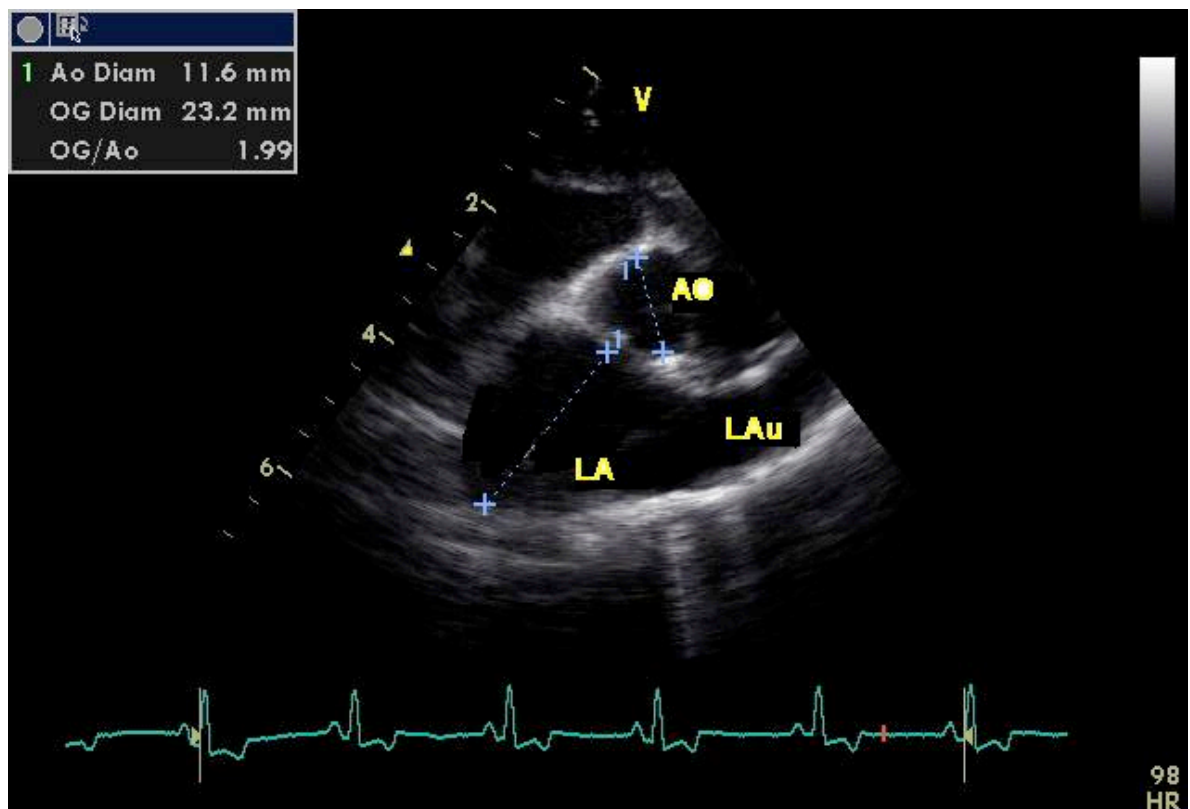


Figure 16 : Mesure du ratio OG/Ao. OG; oreillette gauche, Ao; aorte.

3.6.2 Évaluation de la régurgitation mitrale :

La sévérité de la régurgitation mitrale était évaluée à la fois de façon qualitative et quantitative, selon les recommandations de l'ASE.²⁶⁴ D'abord, en vue parasternale gauche 4 chambres, la surface du jet régurgitant était évaluée de façon subjective, en la comparant à l'aire de l'oreillette gauche. Pour ce faire, la vélocité de l'aliasing doit être maintenu entre 50 et 60 cm/sec et le gain couleur ajusté de façon à obtenir le jet régurgitant le plus clair possible en éliminant les pixels de couleurs artéfactuels des régions immobiles dans l'oreillette. Une surface de jet couvrant moins de 20% de l'oreillette était jugée comme une régurgitation légère, entre 20 et 50% comme modérée et finalement une régurgitation était qualifiée de sévère lorsque plus de 50% de la surface de l'oreillette sera couverte par le jet régurgitant.

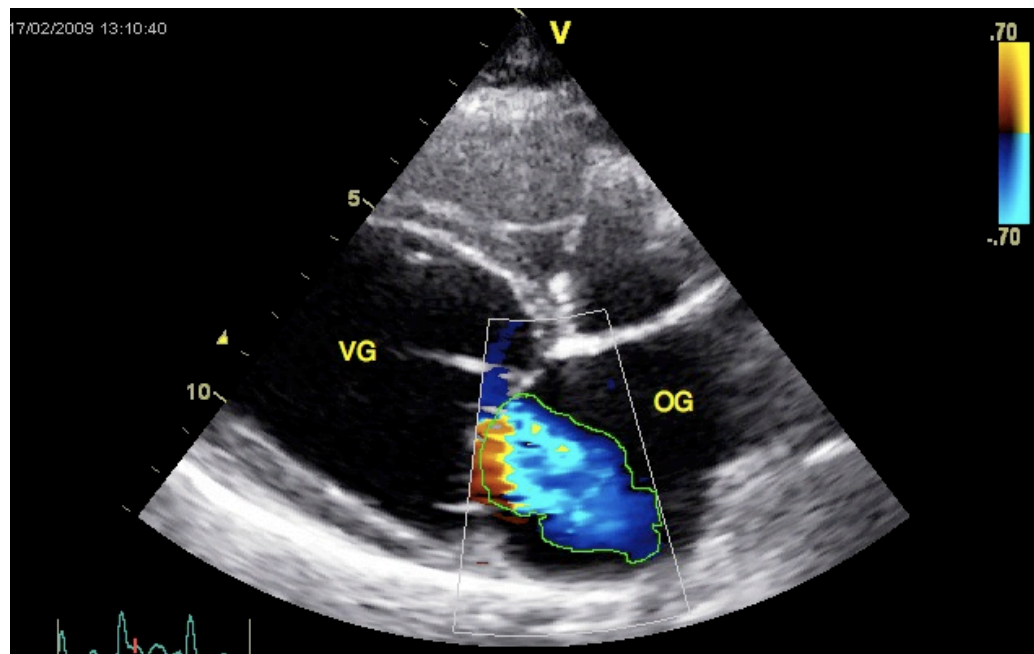


Figure 17 : Évaluation de la régurgitation mitrale par la surface du jet régurgitant. VG; ventricule gauche, OG; oreillette gauche.

La quantification de la régurgitation mitrale a été réalisée par 3 méthodes distinctes dont l'aboutissement est la détermination de la fraction de régurgitation, qui s'exprime selon la formule;

$$FR_{\text{mitral}}(\%) = VR_{\text{mitral}}(\text{ml}) / VE_{\text{total}}(\text{ml}) \quad (1)$$

Où FR est la fraction de régurgitation, VR le volume régurgitant et VE le volume d'éjection ventriculaire gauche total.

La première des 3 méthodes prescrite par le protocole initial était celle de la quantification des volumes d'éjections (ou méthode volumétrique) à l'aide du Doppler pulsé. Cette méthode se base sur le principe que le volume antégrade total à travers une valve régurgitante ($V_{\text{influx}}_{\text{mitral}}$) correspond à la somme du volume d'éjection aortique (VE_{aortique}) et du volume régurgitant (VR_{mitral}).^{157,158}

$$V_{\text{influx}}_{\text{mitral}} = VE_{\text{aortique}} + VR_{\text{mitral}} \quad (2)$$

En se basant sur l'énoncé stipulant qu'un flux laminaire à travers un orifice est égal au produit entre l'aire de cet orifice et la vitesse du flux, on en déduit que:

$$V_{\text{influx}}_{\text{mitral}} = CSA_{\text{mitral}} \times VTI_{\text{mitral}} \quad (3)$$

Et

$$VE_{\text{aortique}} = CSA_{\text{aortique}} \times VTI_{\text{aortique}} \quad (4)$$

Où CSA est l'aire de l'orifice (cross-sectional area) au site d'échantillonnage et VTI l'intégrale vitesse-temps du flux sanguin.

Donc:

$$V_{\text{influx}}_{\text{mitral}} = (CSA_{\text{aortique}} \times VTI_{\text{aortique}}) + VR_{\text{mitral}}$$

$$VR_{\text{mitral}} = (CSA_{\text{mitral}} \times VTI_{\text{mitral}}) - (CSA_{\text{aortique}} \times VTI_{\text{aortique}}) \quad (5)$$

Le flux sanguin à travers l'anneau mitral devait être mesuré par la fenêtre apicale gauche vue à 4 chambres, en positionnant l'échantillonneur du Doppler de façon à ce qu'il se trouve au niveau de l'anneau mitral en diastole. Une attention particulière devait être portée à l'angulation de l'axe du Doppler par rapport au jet antégrade afin qu'un angle inférieur à 20 degrés soit compris entre ces 2 éléments. Trois cycles cardiaques consécutifs avec les vitesses maximales et les plumes les mieux définies devaient être sélectionnées afin de déterminer la vitesse maximale et la VTI_{mitrale} moyenne. Le diamètre de l'anneau mitral (D) devait être mesuré sur la même vue à partir de la base des festons postérieurs et antérieurs, en début ou mi-diastole, soit une image après le début de la fermeture de la valve suite à son ouverture initiale. Malgré le fait que l'anneau mitral ne soit pas parfaitement circulaire, ce dernier sera interprété comme tel en se basant sur l'échec des études ayant tenté de dériver une CSA elliptique de l'anneau mitral à partir de vues multiples.²⁶⁵⁻²⁶⁷ Donc:

$$CSA_{\text{mitral}} = D^2 \times \pi/4 = D^2 \times 0,785 \quad (6)$$

L'anneau aortique, quant à lui, est plus circulaire et son diamètre devait être mesuré par la fenêtre parasternale droite en vue long axe. La région

de la base de l'aorte était magnifiée et 1 à 2 cycles cardiaques enregistrés sur un « cinéloop ». Les mesures étaient prises en protosystole, à partir de la jonction du sigmoïde aortique non coronaire avec l'endocarde septal jusqu'à la jonction entre le sigmoïde aortique gauche et le feston mitral septal, en prenant soin de mesurer uniquement le diamètre interne. Le diamètre le plus grand des 3 à 5 mesures devait être conservé en raison de la sous-estimation fréquente de cette mesure due au plan de coupe. La mesure originale de ce diamètre était conservée en vue des réévaluations échocardiographiques subséquentes.

$$CSA_{\text{aortique}} = D^2 \times \pi/4 = D^2 \times 0,785 \quad (7)$$

L'intégrale temps-vélocité était mesurée sur 3 tracés consécutifs dont les plumes apparaissaient claires et d'amplitudes maximales (Figure 18), et le volume d'éjection aortique déterminé selon la formule 4. Il est à noter que cette première méthodologie a été mise de côté en phase clinique en raison du grand facteur d'erreur introduit dans la mesure de l'anneau mitral, diamètre ensuite élevé au carré, ayant donc le potentiel d'introduire une variation jugée inacceptable dans l'évaluation de la sévérité de la régurgitation.

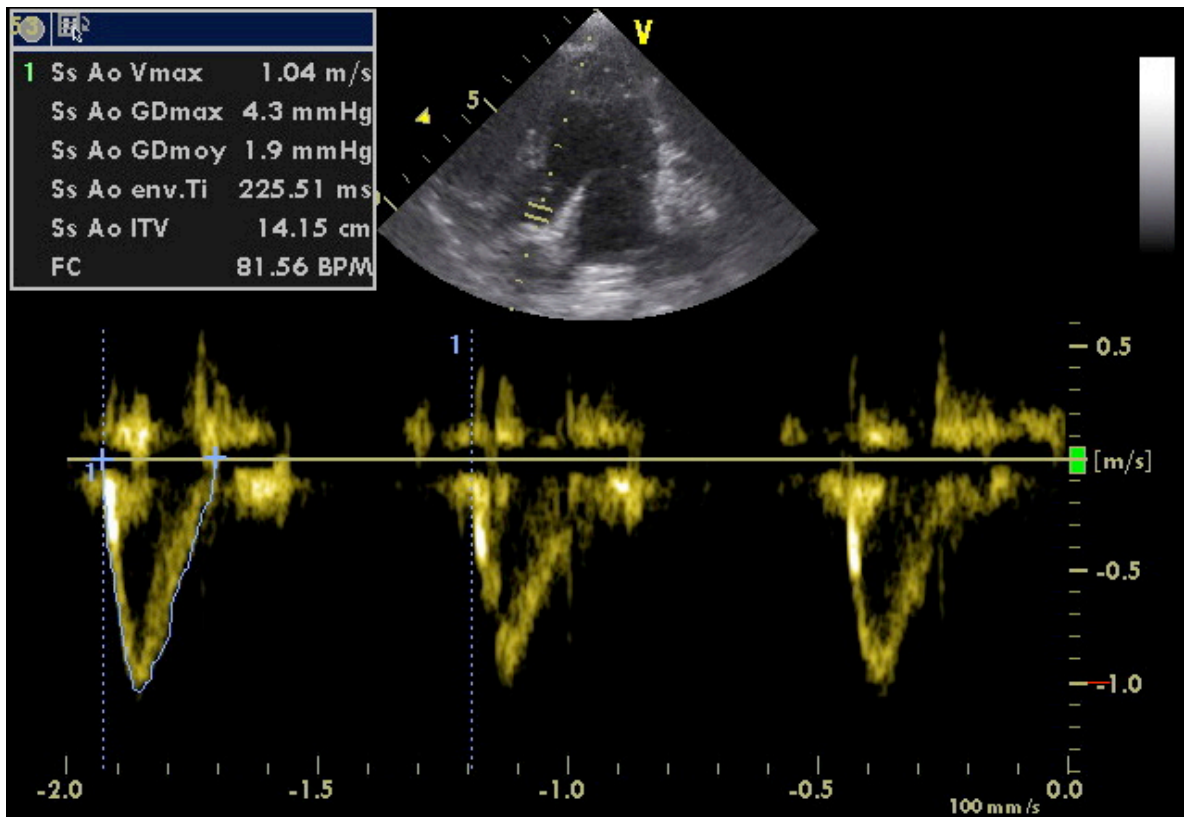


Figure 18 : Évaluation du flux aortique en Doppler pulsé et obtention du tracé de l'intégrale temps-vélocité des plumes d'éjections.

La seconde méthode de quantification de la régurgitation mitrale utilisée se base également sur l'équation 2, mais cette fois en déterminant le $V_{\text{influx}_{\text{mitral}}}$ à partir de la différence entre le volume ventriculaire gauche télédiastolique ($V_{\text{vg diast}}$) et le volume ventriculaire gauche télésystolique ($V_{\text{vg syst}}$), autrement dit le volume d'éjection ventriculaire gauche total ($V_{\text{eject}_{\text{total}}}$), palliant à la problématique posé par la première méthode. Ces volumes étaient calculés à l'aide la méthode de Simpson modifiée (méthode des disques) qui a démontré une bonne exactitude et reproductibilité chez l'humain.²⁶⁸⁻²⁷⁰

$$V_{\text{influx}_{\text{mitral}}} = V_{\text{eject}_{\text{total}}} = V_{\text{vg diast}} - V_{\text{vg syst}}. \quad (8)$$

Pour ce faire, 2 vues pairées orthogonales en fenêtre apicale gauche (2 chambres et 4 chambres) étaient obtenues en pivotant la sonde de 90 degrés entre chacune de ces vues. La circonférence du ventricule gauche était ainsi minutieusement tracée à l'aide du curseur, sur les 2 vues, en télésystole (fin onde T) et télédiastole (sommet du complexe QRS), puis les volumes calculés par l'ordinateur en divisant les cavités ventriculaires en de multiples disques virtuels superposés (Figure 19). La fraction de régurgitation mitrale était ainsi déterminée à partir de la formule 1, à l'aide du volume de régurgitation mitrale calculé comme suit:

$$VR_{\text{mitral}} = (V_{\text{vg diast}} - V_{\text{vg syst}}) - (CSA_{\text{aortique}} \times VTI_{\text{aortique}}) \quad (9)$$

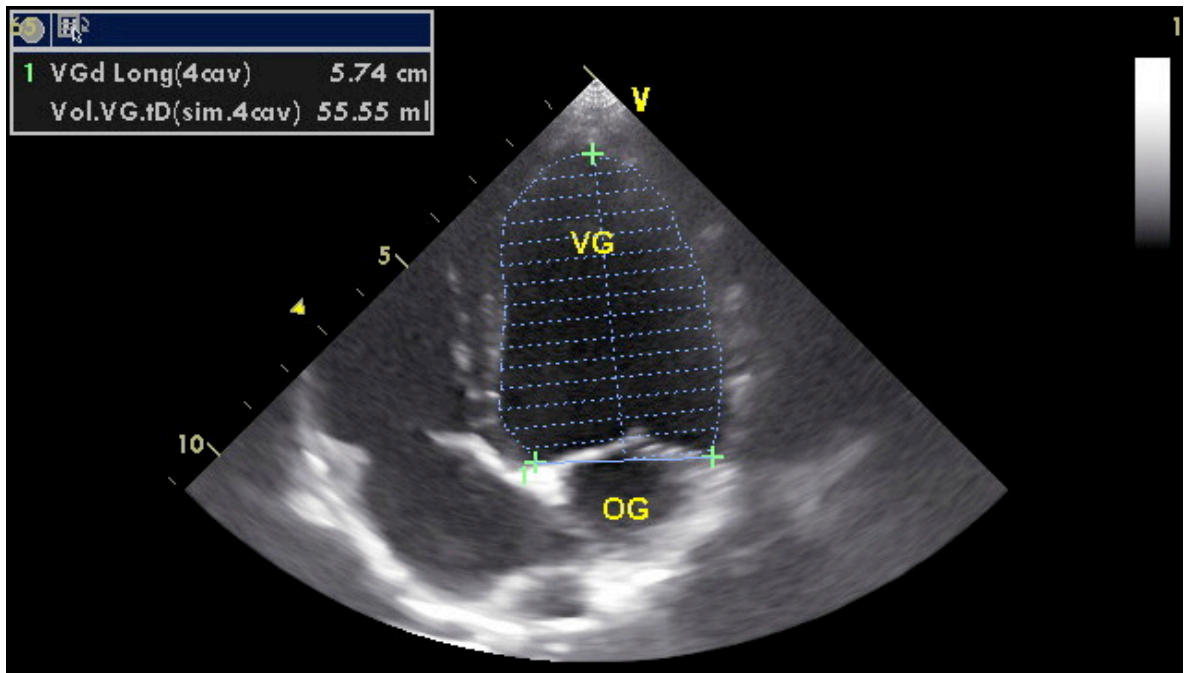


Figure 19 : Vue 4 chambres obtenue en fenêtre apicale gauche permettant de calculer les volumes ventriculaires gauche via la méthode de Simpson. VG; ventricule gauche. OG; oreillette gauche.

La dernière méthode d'évaluation du volume de régurgitation est la méthode PISA, ou Proximal Isovelocity Surface Area, qui se base sur le principe hydrodynamique soutenant qu'à l'approche d'un orifice régurgitant, la vitesse du flux sanguin augmente en formant une série d'ondes concentriques hémisphériques d'isovitesse, dont la surface diminue et la vitesse augmente à l'approche de l'orifice tel qu'illustré au chapitre 2 (voir section 2.4.3.3.4).

En accord avec l'équation de la continuité, le débit régurgitant à travers l'orifice est égal au flux de la PISA, donc au produit de la surface de cette hémisphère avec la vitesse du sang à cette surface, elle-même égale à la vitesse du repli spectral ou Nyquist limit. Donc:

$$\text{Débit}_{\text{rég.mitrale}}(\text{ml/sec}) = 2\pi r^2 \times \text{Vél}_{\text{repli}}(\text{cm/sec}) \quad (10)$$

À partir de la vue apicale gauche à 4 chambres, la valve mitrale ainsi que l'image Doppler couleur du jet régurgitant étaient visualisées de la façon la plus claire possible. La région mitrale était magnifiée et la limite de l'aliasing du Doppler couleur placée entre 25 et 40 cm/sec, de façon à pouvoir observer la région d'isovitesse proximale du côté ventriculaire de la valve mitrale, soit un hémicercle d'aliasing et de flux accéléré. Une fois la région bien isolée, la limite de l'aliasing était ajustée afin d'obtenir l'hémicercle le plus clair et symétrique possible. Les images issues de 3 cycles cardiaques consécutifs comprenant les hémicercles les plus gros,

clairs et symétriques étaient sélectionnées, les rayons mesurés en mi-systole (début de l'onde T) ainsi que la vitesse de l'aliasing notée.

Sachant que:

$$\text{Flux} = \text{CSA} \times \text{Vitesse}$$

Et que la CSA est en fait dans le cas de la mitrale l'aire efficace de l'orifice régurgitant (AEOR), on peut dire que:

$$\text{Débit}_{\text{rég.mitrale}} (\text{ml/sec}) = \text{AEOR} \times \text{Vél}_{\text{rég.mitrale}} = 2\pi r^2 \times \text{Vél}_{\text{repli}} (\text{cm/sec})$$

Donc:

$$\text{AEOR} = 2\pi r^2 \times \text{Vél}_{\text{repli}} / \text{Vél}_{\text{rég.mitrale}} \quad (11)$$

Et

$$\text{VR}_{\text{mitral pisa}} = \text{AEOR} \times \text{VTI}_{\text{rég.mitrale}} \quad (12)$$

Un tracé Doppler continu de la vitesse de la régurgitation mitrale était obtenu en vue apicale gauche 4 chambres en prenant soin de placer l'axe de l'échantillonneur le plus parallèlement possible au jet régurgitant. La vitesse maximale de la régurgitation mitrale ($\text{Vél}_{\text{rég.mitrale}}$) ainsi que l'intégrale vitesse-temps ($\text{VTI}_{\text{rég.mitrale}}$) sur 3 cycles cardiaques étaient donc déterminées et le volume régurgitant mitral calculé selon la formule 12. À partir de ce volume régurgitant ($\text{VR}_{\text{mitral pisa}}$), le calcul de la fraction de régurgitation a pu être accompli par 2 méthodes différentes, faisant intervenir le volume d'éjection total obtenu soit par la méthode de Simpson modifiée ou soit par le flux aortique :

$$FR_{\text{mitral}} (\%) = VR_{\text{mitral pisa}} / (V_{\text{vg diast}} - V_{\text{vg syst}}) \quad (13)$$

$$FR_{\text{mitral}} (\%) = VR_{\text{mitral pisa}} / (VR_{\text{mitral pisa}} + (CSA_{\text{aortique}} \times VTI_{\text{aortique}})) \quad (14)$$

3.6.3 Évaluation de la fonction diastolique :

L'étude de la fonction diastolique ventriculaire gauche a été effectuée en premier lieu par l'analyse de l'influx mitral, selon une technique similaire à celle décrite pour la quantification de la régurgitation mitrale, mais en plaçant l'échantillonneur Doppler pulsé au niveau de la pointe de la valve plutôt qu'au niveau de l'anneau mitral. Les mesures effectuées à partir des ces tracés, qui correspondent au remplissage ventriculaire passif et à la contraction auriculaire, incluent les vitesses absolues aux points E et A, le rapport E/A ainsi que le temps de décélération de l'onde E.

Le second indice de fonction diastolique qui a été documenté était le temps de relaxation isovolumique (IVRT), intervalle compris entre la fermeture de la valve aortique et l'ouverture initiale de la valve mitrale. Pour ce faire, en vue apicale gauche 5 chambres, l'échantillonneur Doppler était placé en chevauchant la chambre de chasse du ventricule gauche et la jonction du feston mitral antérieur afin de pouvoir enregistrer à la fois l'éjection et le remplissage ventriculaire (tracé mixte). L'IVRT était alors mesuré en déterminant l'intervalle entre la fin de la plume d'éjection et le début de la plume de remplissage ventriculaire (Figure 20).

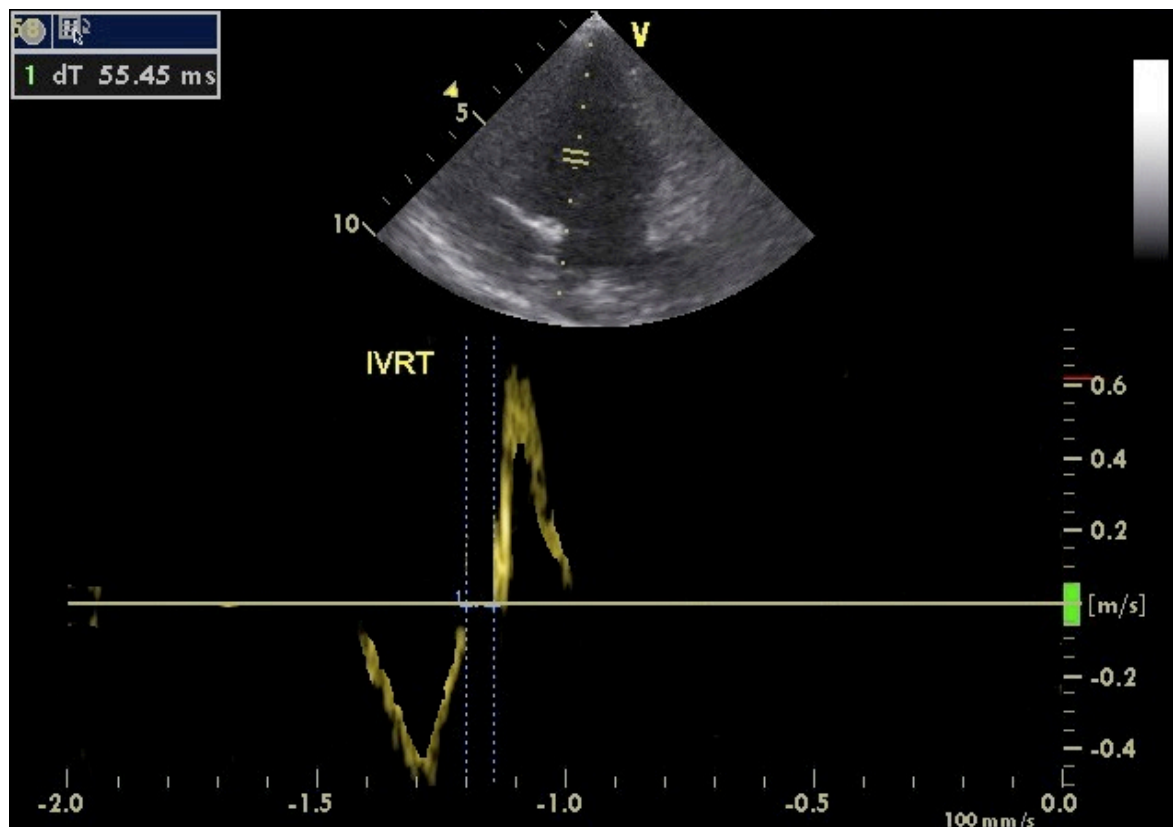


Figure 20 : Mesure de l'IVRT par la fenêtre apicale gauche.

3.6.4 Évaluation de la fonction systolique :

3.6.4.1 Temps d'intervalles systoliques :

La mesure des temps d'intervalles systoliques chez le chien requiert un enregistrement simultané de l'ECG et de l'échocardiographie en mode M d'une coupe de la racine aortique *via* la fenêtre parasternale droite (voir section morphologie cardiaque). Deux principaux intervalles ont été mesurés, soit le PEP et le LVET, tel que stipulé précédemment. Le PEP a été déterminé en mesurant le temps s'écoulant entre l'onde Q sur l'ECG et le moment de l'ouverture de la valve aortique, intervalle correspondant à la contraction isovolumique. Le LVET correspond à l'intervalle compris entre l'ouverture et la fermeture des sigmoïdes aortiques. Le rapport PEP/LVET a

ensuite été calculé, ainsi que la correction du LVET en fonction de la fréquence cardiaque (FC) selon: ²⁷¹

$$\text{LVETI} = \text{LVET} + (0,55 \times \text{FC}) \quad (15)$$

3.6.4.2 Indices de phase d'éjection :

Plusieurs indices de phase d'éjection ont été calculés à partir des données recueillies par l'échocardiographie bidimensionnelle et mode temps-mouvement. Le plus simple et le plus couramment utilisé de ces indices est la fraction de raccourcissement (FS), qui s'exprime comme:

$$\text{FS} = \frac{\text{LVIDd} - \text{LVIDs}}{\text{LVD}} \times 100 \quad (16)$$

Où LVIDd= diamètre télédiastolique ventricule gauche et LVIDs = diamètre télésystolique ventriculaire gauche.

La fonction du myocarde était considérée normale lors d'une FS supérieure à 50%. Une défaillance légère à modérée était attribuée à une FS de 33 à 50 % et sévère avec une FS < 33%.

Un autre indice de la fonction systolique gauche déterminé à partir des mesures obtenues en mode-M est la vitesse de raccourcissement circonférentielle (Vcf), correspondant à la fraction de raccourcissement rapportée au temps d'éjection:

$$\text{Vcf} = \frac{\text{LVIDd} - \text{LVIDs}}{\text{LVIDd}} \times \text{LVET} = \text{FS} / \text{LVET} \quad (17)$$

La fraction d'éjection (FE) était également documentée lors de chaque examen échocardiographique.

$$FE = \frac{LVDV - LVS}{LVDV} \times 100 \quad (18)$$

Celle ci a d'abord été calculée en estimant les volumes ventriculaires gauches télédiastoliques (LVDV) et télésystoliques (LVS) à partir des diamètres ventriculaires par l'équation de Teicholz:

$$LVDV = (7 \times (LVD)^3) / 2,4 + LVD \quad (19)$$

$$LVS = (7 \times (LVS)^3) / 2,4 + LVS$$

En raison de l'élévation au cube des diamètres ventriculaires et de la conformation particulière qu'adopte le myocarde des chiens atteint de MVD (perte du modèle d'ellipse tronquée secondaire à l'hypertrophie excentrique), cette méthode de calcul s'accompagne d'une grande marge d'erreur comparativement aux techniques angiocardigraphiques.²⁷² La FE a donc également été calculée à partir des volumes ventriculaires obtenus par la méthode de Simpson modifiée (méthode des disques). Bien qu'aucune documentation ne nous permette d'évaluer l'exactitude de la FE calculée de cette façon chez le chien atteint de MVD, théoriquement, elle devrait s'avérer plus juste. Les volumes ventriculaires ont également été indexés à la surface corporelle afin d'obtenir le LVSVI (volume ventriculaire gauche indexé).

À partir de l'étude de la mitrale précédemment réalisée en mode-M, un autre indice de la fonction systolique du myocarde a été déterminé, soit l'EPSS (*E point to septal separation*), distance séparant la pointe du feston mitral septal du septum inter ventriculaire, et ce, au moment de son excursion antérieure maximale (Figure 21). Une augmentation de cette mesure, qui devrait être inférieure à 6 mm chez un myocarde canin sain à été mise en corrélation avec la dépression de la fonction systolique du myocarde chez l'humain, et ne semble pas être affecté par une augmentation seule de la pré-charge.^{273,274}

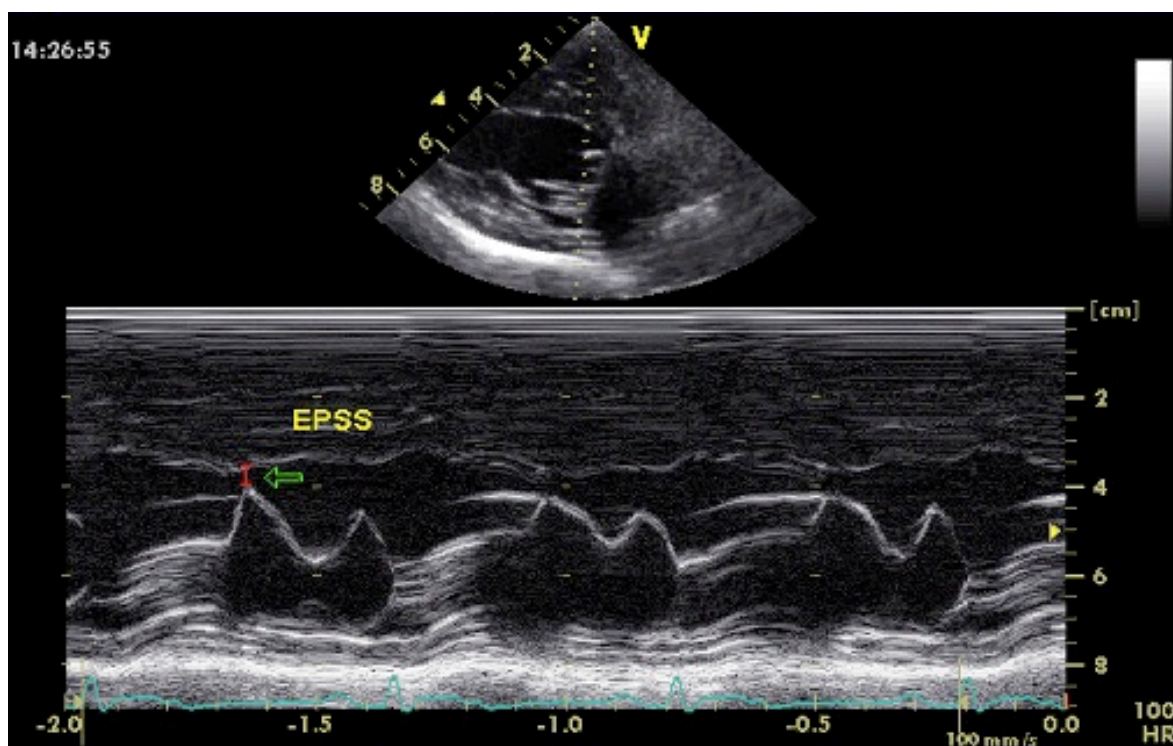


Figure 21 : Coupe transmitrale en mode-M permettant la mesure de l'EPSS.

Finalement, l'étude de la fonction systolique a été complétée par la détermination du diamètre ventriculaire gauche télésystolique, diamètre également indexé à la surface corporelle, obtenu en mode temps mouvement et ayant l'avantage d'être moins affecté par les conditions de charge du myocarde que les indices de phase d'éjection.

Tableau 3 : Ensemble des mesures échocardiographiques recueillies et ensuite utilisées lors des calculs.

Évaluation	Paramètres échographiques	
<i>Morphologie cardiaque</i>	LVIDs LVIDd IVSs IVSd LVFWs LVFWd	Ao (diamètre) OG (diamètre) OG (surface) OG/Ao LVSv LVDV
<i>Fonction diastolique</i>	E A	E/A IVRT
<i>Fonction systolique</i>	FS FE VcF PEP	LVET EPSS VTI aortique VTI pulmonaire
<i>Régurgitation mitrale</i>	Surface jet régurgitant VTI mitrale	PISA rayon

3.7 Régimes de traitements :

3.7.1 Pimobendane :

Immédiatement suite à l'évaluation du jour 0, les chiens attribués au groupe pimobendane ont adhéré à un régime de traitement comprenant leur thérapie antérieure selon le cas, sans modification de dosage, ainsi que l'ajout d'une thérapie à base de la formulation commerciale disponible du pimobendane (Vetmedin®) à compter de 0,2 à 0,3 mg/kg deux fois par jour. La dose administrée était établie en fonction de multiples de 1,25, 2,5 ou 5 mg, tailles des comprimés alors disponibles chez le fabricant. Des instructions particulières quant à l'administration de la médication au moins 1 heure avant les repas et à 12 heures d'intervalle ont été formulées.

3.7.2 Thérapies concomitantes :

La présence de médicaments cardiaques concomitantes au moment de l'inclusion dans l'étude a été tolérée. Chacune de ces médicaments ainsi que son dosage et fréquence d'administration étaient soigneusement notés au dossier de chaque patient. Ces traitements devaient par contre avoir été administrés pour une période minimale de 30 jours avant l'inclusion du patient dans l'étude afin d'éviter au maximum l'influence de ces traitements sur l'évolution des paramètres collectés au cours de la période d'investigation. Advenant la nécessité de modifier le régime de traitement d'un patient (ex : développement d'insuffisance cardiaque), les données collectées suivant cet événement ont été censurées lors de l'analyse statistique en raison du fort potentiel des traitements cardiaques à

modifier les conditions de charge du myocarde, et donc les paramètres échocardiographiques.

4. Analyses statistiques :

L'ensemble des données échocardiographiques et cliniques quantitatives (pression artérielle, indice de Buchanan, fréquence cardiaque) collectées au cours de l'étude ont été analysées à l'aide d'un logiciel statistique commercial standard (SAS version 9.1, Cari, N.C.). Des analyses de mesures répétées (ANOVA) ont été effectuées, en investiguant le temps comme facteur intra sujet au sein de chacun des groupes (pimobendane et contrôle) et le groupe comme facteur inter sujet aux divers temps d'investigation. Des analyses de contraste ont également été conduites entre les valeurs moyennes de chaque paramètre à chaque temps d'évaluation. La correction de Bonferroni a été appliquée en raison du grand nombre de comparaisons effectuées et de la probabilité croissante d'obtenir des différences significatives simplement par chance. Le niveau significatif des analyses de mesures répétées a été fixé à $P < 0.05$, puis modulé selon la correction de Bonferroni pour les analyses de contraste.

Chapitre III – Manuscrit Final de l'article publié :

Effect of Pimobendan on Echocardiographic Values in Dogs with
Asymptomatic Mitral Valve Disease

Mathieu Ouellet, Marie C. Bélanger, Rocky DiFruscia, Guy Beauchamp

Short title: Pimobendan in asymptomatic MVD

From the Companion Animal Research Group of the Faculty of Veterinary
Medicine, University of Montreal. CP 5000, St-Hyacinthe, Qc, Canada

This study was supported by Boehringer Ingelheim and the Centennial
foundation of the University of Montreal.

Preliminary results of this study were presented at the 2007 ACVIM Forum,
in the form of an abstract.

Corresponding author: Mathieu Ouellet, DMV, DACVIM

Abstract:

Background: Pimobendan (PIMO) is a novel inodilator that has shown promising results in the treatment of advanced mitral valve disease (MVD), but little is known about its hemodynamic effects, especially regarding the mitral regurgitant volume in naturally occurring MVD.

Hypothesis: The addition of pimobendan to treatment decreases the regurgitant fraction (RF) in dogs with asymptomatic MVD.

Animals: Twenty-four client-owned dogs affected by International Small Animal Cardiac Health Council class Ib MVD.

Methods: Prospective, blinded, and controlled clinical trial. Dogs were assigned to a PIMO treatment group (n=19) (0.2–0.3 mg/Kg q12h) or a control group (n=5). Echocardiographic evaluations were performed over a 6 month period.

Results: The addition of PIMO to treatment did not decrease the RF of dogs affected by asymptomatic class 1b MVD over the study period ($P = .85$). There was a significant increase in the ejection fraction of the PIMO treated dogs at 30 days (80.8 ± 1.42 versus 69.0 ± 2.76 , corrected $P = .0064$), and a decrease in systolic left ventricular diameter (corrected $P = .011$) within the PIMO group compared with baseline. However, this improvement in systolic function was not sustained over the 6-month trial period.

Conclusion and Clinical Importance: This study did not identify beneficial long-term changes in the severity of mitral regurgitation after addition of

PIMO to angiotensin converting enzyme inhibitor treatment of dogs with asymptomatic MVD.

Mitral valve disease (MVD) is the most common acquired cardiac disease of dogs¹ and represents the underlying condition of the vast majority of cases presented in congestive heart failure (CHF) to our hospital. During the past few years, introduction of the new inodilatator pimobendan (PIMO) to the traditional treatment regimen of CHF caused by MVD has been suggested. The therapeutic rationale behind the use of PIMO in canine MVD relies on its preload and afterload reducing effect as well as the potential reduction of the mitral regurgitation (MR) through reduction of left ventricular (LV) size and enhancement of left ventricular papillary and mitral annular tone.²

Controversy persists surrounding the use of PIMO in canine MVD. On one hand, clinical evidence is building up in favour of the addition of this relatively new drug to the traditional treatment regimen of International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) class II–III dogs affected by MVD. PIMO is well tolerated in advanced MVD.^{2,3} There is evidence of clinical improvement of the quality of life of these dogs and 2 recent trials also reported a beneficial effect on survival.^{2–5} Finally, a recent evaluation in an experimental model of asymptomatic MVD has shown a significant decrease in the MR volume, left atrial and ventricular diameters as well as plasma nor epinephrine concentration after introduction of PIMO.⁶

However, this experiment was a short-term study and no histopathologic examination was performed. On the other hand, a few isolated reports of possible adverse effects with the use of PIMO have been published,^{7,8} and one clinical prospective study reported negative effects of PIMO on MR, cardiac morphology and function of asymptomatic Beagle dogs affected by naturally occurring mild MVD.⁹

The aim of this prospective study was to evaluate the effect of the addition of PIMO on echocardiographic parameters of dogs affected by naturally occurring asymptomatic class 1b MVD over a 6-month period.

Materials and methods

Animals

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the animal care and use committee of the University of Montreal. The study population included 10 male and 14 female dogs (age, 10.5 \pm 2.75 years; range, 5–16 years; weight, 7.3 \pm 3.8 kg; range 2.7–18.7 kg). Various breeds were represented, including Poodle (4 miniature, 1 toy), Shih Tzu (3), Bichon (3), Schnauzer miniature (3), Lhasa Apso (2) and one of each Shetland Sheepdog, Border Collie, Norfolk Terrier, Pomeranian, West Highland White Terrier, Cavalier King Charles Spaniel, Boston Terrier and Mixed breed dog. Dogs with ISACHC class 1b MVD criteria were recruited at the veterinary teaching hospital of the University of Montreal between July 2003 and December 2005. Confirmation of MVD and relevant left atrial

enlargement (2-dimensional [2D] LA : Ao >1.6) had to be present upon echocardiography in order to include the asymptomatic animal in the study. Pretreatment with an ACEI was tolerated as long as it had been administered at the same dosage for at least 30 days before enrolment. Exclusion criteria included the presence of congestive heart failure on chest radiographs, concomitant cardiac disease other than MVD, evidence of other systemic diseases, the presence of an eccentric regurgitation jet making the PISA evaluation inconsistent, or poorly cooperative patients.

Study design

This was a prospective controlled clinical study of 6 months duration, where the 1st 19 dogs enrolled were attributed to a PIMO^a-treated group, at standard dosages of 0.2–0.3 mg/kg q12h, whereas the last 5 dogs were allocated to a control (C) group (no PIMO added) in order to evaluate the natural progression of the disease in a similar asymptomatic group of dogs followed during a similar trial period. The echocardiographer was blinded to this study design. Each dog was subjected to a complete cardiac evaluation, which included a physical exam, CBC, chemistry panel, urinalysis, chest radiographs to assess the vertebral heart score (VHS) and the absence of CHF, ECG, systolic indirect blood pressure assessed by doppler flow detector, and complete echocardiogram. PIMO was then introduced immediately after the baseline evaluation in the treatment group, whereas no change was made in the treatment regimen of group C. Follow-up evaluations were performed at 30, 90 and 180 days after

inclusion. In the event that a dog presented a significant progression of disease necessitating the introduction of a new cardiac medication that could alter the loading conditions of the myocardium, data were censored from the moment of treatment modification.

Echocardiography

Echocardiographic data were collected at each visit by the same experienced echocardiographer (RDF), in a blinded fashion regarding the treatment group to which the dog was assigned. Coefficients of variation were not performed. Transthoracic echocardiography was performed on unsedated dogs in left and right lateral recumbency, by an ATL 5000 echocardiographic machine equipped with 2–4 and 4–7 MHz phased array cardiac probes and continuous lead II ECG monitoring.^b Guidelines of the American Society of Echocardiography were closely followed during these exams. Two-dimensional, M-mode, color flow, pulse wave Doppler and continuous wave (CW) Doppler were used to assess cardiac structures and function, chamber dimensions, valvular competence, as well as aortic, pulmonary and atrio-ventricular flow patterns. Systolic time intervals, isovolumic relaxation time (IVRT), E-point septal separation (EPSS), were recorded and ventricular volumes were calculated using the biplane modified Simpson's rule. The quantification of the MR was obtained by use of the proximal isovelocity surface area method (PISA) as previously described.^{10–13} The mitral annular region was carefully examined and magnified in the left parasternal 4-chambers view and interrogated with

Color flow Doppler. Care was taken in order to obtain the most precise hemispherical area possible through modulation of the Nyquist limit. Measurement of the radius of the PISA was obtained in mid-systole. The effective regurgitant orifice area (EROA) was calculated using the formula

$$\text{EROA} = 2\pi r^2 \times \text{Vel}_{\text{alias}} / \text{Vel}_{\text{MR}},$$

where $\text{Vel}_{\text{alias}}$ is the aliasing velocity and Vel_{MR} is the peak velocity of the mitral valve regurgitation. Mitral regurgitant volume (RV) was calculated using the following equation:

$$\text{RV}_{\text{pisa}}(\text{mL}) = \text{EROA} \times \text{VTI}_{\text{MR}},$$

where VTI_{MR} is the velocity-time integral of the mitral regurgurgitant flow jet. Regurgitation fraction (RF) was calculated using the combination of the RV of the PISA (RV_{pisa}) and left ventricular ejection volume (LVEject) obtained with the Simpson's rule

$$\text{RF}_{\text{mitral}}(\%) = \text{RV}_{\text{pisa}} / \text{LVEject}_{\text{simpson}}$$

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with commercial analytical software^c. A repeated measures linear model (ANOVA) was used with time as a within subject factor and group as a between subject factor. A priori contrast between mean values at each time period was performed with Bonferroni's correction towing to the large number of comparisons. Level of significance was set at $P < 0.05$. Means and standard errors are shown throughout, and P -values are reported corrected.

Results

General Population Characteristics

At baseline both groups were similar in terms of age (PIMO = 10.9 ± 0.51 versus C = 9.0 ± 1.97 , $P = .36$), sex, weight (PIMO = 7.6 ± 0.93 versus C = 6.3 ± 1.35 , $P = .45$), and severity of the disease based on the lack of significant differences in the indexed mitral RV, mitral RF, left atrium to aorta ratio, and VHS. At time of inclusion, pretreatment drugs were present in 12 dogs and included ACEI (11 PIMO, 1 C) at a mean dose of 0.39 mg/kg (range 0.21–0.54) of Benazepril^d daily, and small dose of furosemide^e (1.5 and 0.9 mg/kg/day) due to left atrial enlargement (1 PIMO and 1 C). Three dogs in the PIMO group did not complete the trial period due to progression of their disease to CHF and the necessity to modify their treatment regimen by use of standard treatment of CHF in dogs ($n=2$ between days 30 and 90 and $n=1$ between days 90 and 180). Two dogs in the PIMO group were euthanized owing to conditions unrelated to their cardiac disease (diabetes mellitus, osteoarthritis) as well as 1 dog in the control group (gastro-intestinal disease). Two dogs were lost to follow-up and two dogs were excluded from the study (non-compliance and transportation problems), in the PIMO group. A total of 10 dogs completed the 6-month trial in the PIMO group whereas 4 control dogs remained in group C.

Echocardiographic Data

When comparing the mean values obtained over time within the PIMO group, some parameters did appear to change because few trends were observed. A reduction of the end systolic LV internal diameter (LVIDs) was noted at day 30 (1.47 ± 0.10 cm) compared with baseline (1.72 ± 0.10 cm) ($P = .011$) (Fig 1). The end diastolic LVID was not different at day 90 (2.95 ± 0.14 cm) compared with baseline (3.17 ± 0.14 cm) ($P = .06$).

Temporal echocardiographic data of the PIMO group and group C are summarized in Table 1. A significant difference was noted for the ejection fraction (EF) calculated with Simpson's rule, at day 30, with an EF significantly higher in the PIMO group ($80.8 \pm 1.41\%$, $P = .0064$) compared with group C ($69.0 \pm 2.75\%$). Other parameters did not reach statistical significance between the 2 groups at any point in time during the study. These included the mitral RF, mitral RV_i , $EROA_i$, LA : Ao ratio and LV volumes and diameters.

Other Quantitative Data

Several other parameters were collected during the study period, including systemic blood pressure, heart rate, and VHS. None of these significantly changed over time or differed between the two groups at any time during the study. Table 2 summarizes these data. ECG tracings were unremarkable for occurrence of new arrhythmic patterns during the trial period in both

groups. CBC and chemistry evaluations that were performed over the six month period of time did not show any clinically significant anomaly.

Discussion

This study demonstrated that the addition of PIMO to treatment of dogs in ISACHC class Ib MVD was associated with an unsustained improvement of some systolic function indices (EF, LVIDs) at day 30. However, it failed to identify any significant changes (positive or negative) on the RF of these dogs.

Improvement of systolic function was expected based on results of previous study and the pharmacological properties of PIMO. Surprisingly, the significant positive inotropic effect seen at day 30 was not detected at subsequent evaluations (days 90 and 180). Lack of statistical power owing to the reduction in the number of dogs still enrolled at days 90 and 180 as well as the increased variability observed at both of these time points could explain the transitory nature of the observed results. Also, because CV were not evaluated, intrinsic variability of the echocardiographic measurements could have contributed to these results. Tachyphylaxis or tolerance to the effect of pimobendan in chronic therapy in dogs is not reported. Only one report demonstrated a decrease in vasodilator effect after 6 months of treatment in humans, based on indirect arterial blood pressure monitoring.¹⁴ One can also hypothesize that the initial positive inotropic effect was lost overtime because of the ongoing progressive

nature of chronic MVD. Another possibility for the transient improvement of the systolic function could be an attenuation of the inotropic propriety of PIMO in a failing myocardium, an effect observed in a study performed on failing human myocardium.¹⁵ This assumption seems less probable because although small, a similarly affected cohort of dogs (group C) did not show any significant worsening of the MVD over the 6-month trial period. Finally, the major increase in fiber shortening already observed in the myocardium of dogs affected by MVD due to increased preload (Frank-Starling mechanism) and decreased afterload (low left-atrial pressure) could mask some of these positive inotropic effects of the molecule, especially when the evaluation of the systolic function relies on ejection phase indices (FS, EF), known to be largely influenced by loading conditions. However LVVs, a marker of LV systolic function known to be less influenced by loading condition, remained unchanged. The use of more sophisticated indicators of systolic function such as strain or strain rate evaluation could have detected a potential positive inotropic effect.

In addition to these findings, it is also noteworthy that no significant change was noted on arterial blood pressure following the introduction of PIMO, despite the well-described vasodilatator propriety of the drug. This finding was also reported in two previous studies in which indirect blood pressure was unchanged after the addition of PIMO.^{2,9} Several hemodynamic studies performed on humans and animals after PIMO introduction have also failed to detect any change in arterial blood

pressure.^{16–18,f} On the other hand, numerous human and experimental animal model studies reported a decrease of blood pressure with the use of PIMO.^{6,14,19–22} The indirect method of measurement (Doppler flow detector) used in the present study might explain our finding through its lack of sensitivity compared to a more invasive direct measurement technique. The positive inotropic effect of PIMO could also have counterbalanced the impact of its vasodilatory effect on blood pressure, but the absence of significant increase noted in LV output makes this hypothesis less tangible in our study.

The purpose of increasing systolic function in MVD is questionable. Dogs affected by chronic MVD develop compensatory LV remodeling in the form of eccentric hypertrophy and systolic dysfunction is usually only detected late in the progression of the disease.^{23,24} However, evaluation with more sophisticated techniques such as measurement of the end-systolic wall stress–end-systolic volume ratio has shown impairment of systolic function in experimental and naturally occurring chronic MR.^{25,26} Improvement of papillary muscle and mitral annular tone as well as modulation of LV morphology could potentially be beneficial in these patients. Positive inotropic agents can reduce the RV, most likely by acting on the EROA through reduction of the LV and mitral annulus diameters.^{6,27,28} In addition, vasodilators are known to have the potential to reduce the RF by reducing the EROA and modulating the pressure gradient between the aorta and the left atrium in favour of aortic ejection (decrease

in afterload).^{29,30} Despite these assumptions and the inodilator properties of PIMO, no significant reduction in the severity of the MR (RV, RF, VTI, and EROA) or significant change in indicators of the severity of the MR (LA/Ao, VHS) were detected in this study. This is contrary to the observations of Kanno et al⁶ after introduction of PIMO over a 4-weeks period of time in a canine experimental MR model. These investigators actually found a significant reduction of blood pressure, left ventricular diameters, LA : Ao ratio and RV, as well as an increase of FS and EF after introduction of the medication in 4 treated dogs.⁶ However no control group was included in this study, and none of the dogs were treated concomitantly with ACEI and PIMO. Whether it is the positive inotropic effect, vasodilatory effect, a combination of both, or even its other described properties that contributed to the reported PIMO's beneficial effect in the treatment of mild to moderate experimentally induced MVD remains to be determined.

PIMO negatively influenced the severity of MR in a population of Beagle dogs affected by ISACHC class Ia MVD.⁹ The authors hypothesized that this worsening was caused by an increase in the systolic atrio-ventricular pressure gradient and possible "cardiotoxicity" or induction of cardiac fatigue due to the positive inotropic effect of the drug.⁹ The discrepancies with our findings could be attributed to various factors. First, the effect of PIMO was studied on considerably different populations of dogs. The sample evaluated by Chetboul and colleagues was composed entirely of Beagles, evaluated over a longer period of time, where one of the main

criteria of inclusion was the absence of any ventricular and atrial dilatation on echocardiographic examination, as opposed to our study where dogs had to show evidence of left atrial enlargement to be enrolled. The possibility that these 2 subpopulations of asymptomatic dogs reacted in a different manner after the introduction of PIMO cannot be excluded. This can potentially be explained by an attenuation of the inotropic effect of PIMO related to the ventricular enlargement seen in ISACHC class 1b MVD dogs. It is also noteworthy to mention that no dogs received concomitantly PIMO and ACEI in Chetboul et al study, as opposed to a large proportion of the cases in the present study. In addition, the methodologies used in the evaluation of the severity of the mitral regurgitation differed greatly between the studies. In the present study, RV and RF were quantified by the use of the PISA method and modified Simpson's rule, as opposed to an evaluation based on the VTI, peak velocity and maximum area of the regurgitant jet signal with CW Doppler used by Chetboul and colleagues. Finally histopathological analysis of the mitral apparatus was not performed in our study, and the presence of more subtle changes in valvular lesions undetected on echocardiography cannot be ruled out.

One of the limitations of our study relies on the non-invasive nature of our evaluation. Even if the authors attempted to quantify the RV using accepted and validated quantitative echocardiographic techniques, there is still a possibility of error and the evaluation of between-day CV would have been

very useful to assess this possibility. The authors chose to use the PISA methodology because it is noninvasive and readily available in a clinical setting. The use of more accurate but invasive techniques such as angiography and thermodilution was not suitable for our study population composed of client-owned dogs. However, the PISA method has been proven to be a reliable and accurate methodology to quantify human and canine MV regurgitations,^{10-13,31,32} but it still has some major limitations: it is technically demanding, necessitates a cooperative patient and has the tendency to be less reliable in certain situations.³³⁻³⁵ In the case of small proximal isovelocity surface area, the RV can be significantly underestimated due to the non-hemispherical shape (radial compression) of the isovelocity shells. Conversely, a larger isovelocity area tends to be laterally compressed, overestimating the true value of the RV. To palliate to this weakness of the PISA method, the authors excluded from the study all dogs that had an irregular or angle-shaped isovelocity hemisphere. The 2nd limitation relies on the size of the control group and the fact that these cases were not randomized. The 1st 19 dogs were attributed to the PIMO-treated group whereas the last 5 dogs were used as the control group. The authors wanted to recruit as many cases as possible in the PIMO group and obtain maximal statistical power when comparing echocardiographic data before and after introduction of the medication because the main objective of the study was to evaluate the hemodynamic effects of PIMO addition to this group of asymptomatic MVD dogs. In that kind of study design, every treated dog was acting as its own control. The small control group was only

recruited to assess the natural progression of the disease over the same period of time (6 months). The authors wanted to document that the lack of improvement in the PIMO group was not caused by a concomitant worsening of the condition. Unfortunately, time restriction only allowed enrolment of 5 dogs, but clearly a larger controlled group would have been more suitable to confirm that the severity of MVD does not tend to progress significantly over a 6-month period in a group of naturally occurring class 1b MVD.

Finally, the study was underpowered due to the small sample size and the large number of dogs lost or censored during the study period. The high drop-off rate was something to expect when studying a geriatric population of dogs in a clinical setting and it unfortunately affected the value of the data collected at day 180. The reason for a higher drop off rate in the PIMO group (PIMO = 47% versus C = 20%) remains unknown.

All these limitations certainly warrant caution when interpreting the results; the lack of statistically significant difference between groups or times of evaluation is certainly influenced by an underpowered study caused by a small sample size.

Footnotes

^a Vetmedin, Boehringer Ingelheim, 55216 Ingelheim, Germany

^b Phillips ATL HDI-5000 ultrasound system, Ontario, Canada

^c SAS version 9.1, SAS Institute Inc, Cary, NC

^d Benazepril, 5 and 20 mg tablets, Novartis Animal Health Inc, Mississauga, ON, Canada

^e Lasix, Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ

^f Roland RM, Gordon SG, Bahr A, Miller MW, Saunders AB. Acute cardiovascular effects of pimobendan in dogs with stable congestive heart failure due to chronic degenerative atrioventricular valve disease. Proceeding of the American College of Veterinary Internal Medicine Forum 2006 (abstract)

Acknowledgments

This study was supported by Boehringer Ingelheim and the Centennial Foundation of the University of Montreal.

Tables and Figures:**Table 1 . Echocardiographic data between groups over the study period.**

Parameters	T	PIMO group	C group
FS (%)	0	46.0 (1.9)	46.7 (4.0)
	30	50.6 (1.9)	44.4 (3.8)
	90	48.7 (2.0)	44.9 (4.5)
	180	47.0 (2.4)	41.00 (4.1)
LVIDd (cm)	0	3.17 (0.14)	2.83 (0.27)
	30	2.99 (0.14)	2.96 (0.27)
	90	2.95 (0.14)	2.79 (0.28)
	180	3.06 (0.15)	2.94 (0.27)
LVIDs (cm)	0	1.72 (0.10)	1.52 (0.20)
	30	1.47 (0.10)	1.68 (0.20)
	90	1.51 (0.10)	1.57 (0.21)
	180	1.62 (0.11)	1.72 (0.20)
2D LA : Ao	0	2.30 (0.11)	1.89 (0.22)
	30	2.13 (0.11)	1.94 (0.22)
	90	2.17 (0.12)	2.06 (0.26)
	180	2.32 (0.14)	2.13 (0.24)
LVVd (Simpson) (mL)	0	21.29 (2.78)	18.06 (5.48)
	30	20.11 (2.77)	15.00 (5.40)
	90	21.89 (2.79)	18.91 (5.62)
	180	21.85 (2.92)	16.97 (5.49)
LVVs (Simpson) (mL)	0	4.39 (0.74)	5.00 (1.49)
	30	3.73 (0.74)	4.80 (1.45)
	90	4.72 (0.75)	5.89 (1.56)
	180	4.66 (0.81)	4.96 (1.49)
EF (Simpson) (%)	0	80.0 (1.45)	75.73(3.05)
	30	80.8(1.42)*	69.00(2.76)*
	90	77.98(1.49)	69.61(3.49)
	180	78.1(1.90)	73.04(3.06)
EROA _i (cm ²)	0	0.303 (0.085)	0.130 (0.165)
	30	0.299 (0.085)	0.151 (0.165)
	90	0.332 (0.087)	0.144 (0.191)
	180	0.337 (0.102)	0.228 (0.176)
RV _i (mL/m ²)	0	27.4 (4.5)	12.6 (8.8)
	30	25.3 (4.5)	13.4 (8.8)
	90	21.5 (4.7)	15.0 (10.0)
	180	26.1 (5.4)	25.0 (9.3)
RF (%)	0	50.1 (5.4)	35.0 (10.4)
	30	46.24 (5.1)	41.4 (9.35)

	90	39.5 (5.4)	34.9 (12.0)
	180	38.6 (6.9)	68.1 (10.4)

Values reported as mean (SE).

* Significant difference between PIMO group and C group, corrected $P = .0064$

SE, standard error; FS, fractional shortening; LVIDd, left ventricular end-diastolic internal diameter; LVIDs, left ventricular end-systolic internal diameter; 2D, 2-dimensional; LA : Ao, left atrium to aorta ratio; LVVd, left ventricular end-diastolic volume; LVVs, left end-systolic volume; EF, ejection fraction; EROA_i, effective regurgitant orifice area indexed to BSA; RV_i, regurgitant volume indexed to BSA; RF, regurgitation fraction. Numbers of dogs n=19,19,17,10 in PIMO group and n=5,5,3,4 in C group.

Table 2. Other quantitative data collected in the PIMO group.

Parameters	Time of evaluation			
	0 (n=19)	30 (n=19)	90 (n=17)	180 (n=10)
Heart rate (bpm)	123 (7)	108 (7)	123 (7)	125 (8)
Systolic Blood pressure (mmHg)	144 (5)	147 (5)	141 (5)	156 (7)
VHS	10.68 (0.43)	10.70 (0.43)	11.04 (0.46)	10.97 (0.60)

Values reported as mean (SE).

SE, standard error; VHS, vertebral heart score.

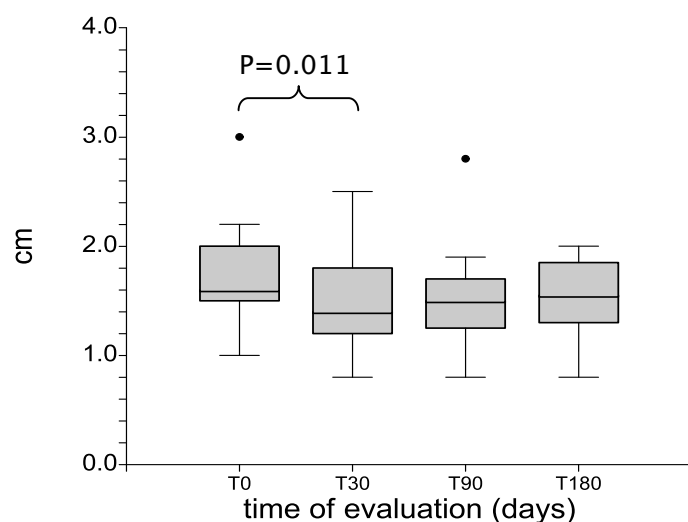


Fig 1. Box and whisker plots of the Left ventricular end-systolic internal diameters (cm) of the PIMO group (n=19, 19, 17, 10). Central lines of the box represent the median, upper, and lower limits of the box represents the 75th and 25th percentiles, whiskers represents the 95th and 5th percentiles. Corrected *P*-value provided. PIMO, Pimobendan.

References

1. Sisson D. Acquired valvular heart disease in dogs and cats. In: Bonagura JW, ed. *Contemporary Issues in Small Animal Practice: Cardiology*. New York: Churchill Livingstone; 1987:59–116.
2. Gordon SG, Miller MW, Saunders AB. Pimobendan in heart failure therapy – A silver bullet? *J Am Anim Hosp Assoc* 2006;42:90–93.
3. Smith PJ, French AT, Van Israel N, et al. Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract* 2005;46:121–130.
4. Lombard CW, Jöns O, Bussadori CM. Clinical Efficacy of Pimobendan Versus Benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006;46:249–261.
5. Häggström J, Boswood A, O’Grady M et al. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: The QUEST Study. *J Vet Intern Med* 2008;22:1124–1135.
6. Kanno N, Kuse H, Kawasaki M, et al. Effects of pimobendan for mitral valve regurgitation in dogs. *J Vet Med Sci* 2007;69:373–377.
7. Schneider P, Güttner J, Eckenfels et al. Comparative cardiac toxicity of the i.v. administered benzimidazole pimobendan and its enantiomers in female Beagle dogs. *Exp Toxicol Pathol*. 1997;49:217–224.
8. Tissier R, Chetboul V, Moraillon R et al. Increased mitral valve regurgitation and myocardial hypertrophy in two dogs with long-term pimobendan therapy. *Cardiovasc Toxicol* 2005;5:43–51.

9. Chetboul V, Lefebvre HP, Sampedrano CC, et al. Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative valve disease: a prospective, controlled, blinded, and randomized study. *J Vet Intern Med* 2007;21:742–753.
10. Recusani F. A new method for quantification of regurgitant flow rate using color Doppler flow imaging of the flow convergence region proximal to a discrete orifice. An in vitro study. *Circulation* 1991;83:594–604.
11. Doiguchi O, Takahashi T. Examination of quantitative analysis and measurement of the regurgitation rate in mitral valve regurgitation by the « proximal isovelocity surface area » method. *J Vet Med Sci* 2006;2:109–112.
12. Kittleson MD, Brown WA. Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area method in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease. *J Vet Int Med* 2003;17:84–88.
13. Choi H, Lee K, Lee Y, et al. Quantification of mitral regurgitation using proximal isovelocity surface area method in dogs. *J Vet Sci* 2004;5:163–171.
14. Erlemeier HH, Kupper W, Bleifeld W. Comparison of hormonal and haemodynamic changes after long term oral therapy with pimobendan or enalapril--A double-blind randomized study. *Eur Heart J* 1991;12:889–899.
15. Böhm M, Morano I, Pieske B, et al. Contribution of cAMP-phosphodiesterase inhibition and sensitization of the contractile

proteins for calcium to the inotropic effect of pimobendan in the failing human myocardium. *Circ Res.* 1991;68(3):689–701.

16. Schneider P, Bauer M, Eckenfelds A, et al. Acute, sub acute and chronic toxicity studies of pimobendan in laboratory animals. *Pharmacometrics* 1992;42:561–578.
17. Remme WJ, Krayenbühl HP, Baumann G, et al. Long-term efficacy and safety of pimobendan in moderate heart failure. A double-blind parallel 6-month comparison with enalapril. The Pimobendan-Enalapril Study Group. *Eur Heart J.* 1994;15:947–956.
18. Matsumoto A, Momomura S, Yokoyama I, et al. Pimobendan has a potent venodilating action in patients with congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998;12:595–597.
19. Katz SD, Kubo SH, Jessup M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan, a new cardiotonic and vasodilator agent, in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J.* 1992;123:95–103.
20. Pouleur H, Hanet C, Schröder E, et al. Effects of pimobendan (UD-CG 115 BS) on left ventricular inotropic state in conscious dogs and in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;14 (Suppl 2):S18–S22.
21. Sasayama S, Asanoi H, Kihara Y, et al. Clinical effects of long-term administration of pimobendan in patients with moderate congestive heart failure. *Heart Vessels.* 1994;9:113–120.

22. Taniguchi K, Hiroe M, Niwa A, et al. Hemodynamic and clinical effect of Pimobendan (UD-CG 115 BS) capsules on acute heart failure by a single oral administration (in Japanese). *Yakuri Chiryo* 1992;20:1347-1361.
23. Carabello B. Clinical assessment of systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994;3:24-29.
24. Kittleson MD, Eyster GE, Knowlen GG, et al. Myocardial function in small dogs with chronic mitral regurgitation and severe congestive heart failure *J Am Vet Med Assoc* 1984;184:455-459.
25. Urabe Y, Mann DL, Kent RL, et al. Cellular and ventricular contractile dysfunction in experimental canine mitral regurgitation. *Circ Res* 1992;70:131-147.
26. Carabello B, Nolan SP, McGuire LB. Assessment of preoperative left ventricular function in patients with mitral regurgitation: value of the end-systolic wall stress-end-systolic volume ratio. *Circulation* 1981;64:1212-1217.
27. Yoran C, Yellin EL, Becker RM, et al. Dynamic aspects of acute mitral regurgitation: effect of ventricular volume, pressure and contractility on effective regurgitant area. *Circulation* 1979;60:170-176.
28. Sasayama S, Takahashi M, Osakada G, et al. Dynamic geometry of the left atrium and left ventricle in acute mitral regurgitation. *Circulation* 1979;60:177-186.

29. Yoran C, Yellin EL, Gabbay S, et al. Mechanism of reduction of mitral regurgitation with vasodilator therapy. *Am J Cardiol* 1979;43:773–777.
30. Greenberg BH, Massie BM, Brundage BH, et al. Beneficial effects of hydralazine in severe mitral regurgitation. *Circulation* 1978;58:273–279.
31. Grossmann G, Hoffmeister A, Imhof A, et al. Reproducibility of the proximal flow convergence method in mitral and tricuspid regurgitation. *Am Heart J* 2004;147:721–728.
32. Enriquez-Sarano M, Miller FA Jr, Haynes Sn, et al. Effective mitral regurgitant orifice area: clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:703–709.
33. Oyama MA. Quantification of mitral regurgitant volume and effective orifice area using the proximal isovelocity surface area (PISA) method. Oral presentation at ICVS, Paris 2004.
34. Francis DP, Wilson K, Davies LC, et al. True shape and area of proximal isovelocity surface area (PISA) when flow convergence is hemispherical in valvular regurgitation. *Int J Cardiol* 2000;73:237–242.
35. Simpson IA, Shiota T, Gharib M, Sahn DJ. Current status of flow convergence for clinical application: Is it a leaning tower of ‘PISA’? *J Am Coll Cardiol* 1996;27:504–509.

Chapitre IV – Discussion et Conclusion :

Les maladies dégénératives mitrales ont reçu énormément d'attention au cours des dernières décennies, notamment en raison du fait qu'elles représentent la maladie cardiaque acquise la plus fréquemment rencontrée chez le chien. Les remplacements et plasties valvulaires n'étant toujours pas facilement accessibles en médecine vétérinaire, nombre d'études ont évalué le potentiel de diverses médications à améliorer la qualité de vie, ralentir la progression de la pathologie et ultimement prolonger la survie de ces patients. Le pimobendane a été au centre de plusieurs investigations, et des résultats variables selon les stades de la maladie sont rapportés au sujet de ses effets sur les MVD canines.^{53,188,189,192,193,260}

La présente étude a permis de démontrer que l'addition du pimobendane dans le traitement des MVD en classe ISACHC Ib a été associée à une augmentation transitoire de différents indices de fonction systolique (EF, LVIDs) 30 jours après son introduction. Par contre, les investigations n'ont pas permis de détecter d'effet significatif (positif ou négatif) sur la fraction de régurgitation mitrale, tel qu'initialement postulé.

L'amélioration de la fonction systolique était attendue, en se basant sur les résultats d'études antérieures ainsi que sur les propriétés pharmacologiques du pimobendane qui exerce son effet inotrope positif *via* une sensibilisation des myofibrilles au calcium ainsi qu'une inhibition de la phosphodiesterase III.^{206,227,244} De façon plus surprenante, cet effet

inotrope documenté au jour 30 n'a pas été détecté aux évaluations subséquentes, soit aux jours 90 et 180. La perte de pouvoir statistique en raison de la réduction progressive au fil du temps du nombre de chiens toujours enrôlés ainsi que l'augmentation de la variabilité présente entre individus à ces évaluations pourraient expliquer la nature d'apparence transitoire de l'effet inotrope positif. De plus, étant donnée l'absence d'évaluation des coefficients de variation dans le protocole, la variabilité intrinsèque des mesures échocardiographiques aurait pu également contribuer à ces résultats. Une revue de littérature extensive n'a révélé aucun rapport évoquant une tachyphylaxie ou un effet de tolérance à long terme avec l'utilisation du pimobendane. Seule une possible baisse de l'effet vasodilatateur de la molécule après 6 mois de traitement a été suggérée chez l'humain, en se basant sur des mesures de pression artérielle indirecte.²⁴⁸ Il est également plausible que l'effet inotrope positif initialement observé ait diminué avec le temps en raison de la nature progressive des MVD; un effet d'atténuation des propriétés inotropes positives du pimobendane ayant été documenté sur le myocarde humain défaillant.²⁷⁵ Cette possibilité semble toutefois moins probable en raison de l'absence de progression significative de la maladie sur 6 mois chez le groupe contrôle, une cohorte similaire (bien que petite) de chiens affectés par une MVD. Finalement, il est bien connu que l'effet inotrope positif du pimobendane est attribué à la fois à l'augmentation de l'influx calcique (inhibition de la phosphodiesterase III) et l'augmentation de l'affinité pour le calcium du site régulateur de la troponine C.^{214,275} Il n'est donc pas

impossible que l'augmentation majeure du raccourcissement systolique des myofibrilles déjà observée chez les chiens affectés par une MVD chronique en raison de la pré-charge accrue (mécanisme de Frank-Starling) et de la faible post-charge (oreillette gauche à basse pression agissant comme une valve d'échappement) puisse masquer certains des effets inotropes positifs de la molécule. Ceci est particulièrement plausible lorsque l'évaluation de la fonction systolique se base sur des indices de phase d'éjection (FR, Vcf, FE), qui sont reconnus pour être largement influencés par les conditions de charge du myocarde. L'utilisation de méthodologies échographiques plus poussées telles l'analyse des vitesses, déformation et taux de déformation du myocarde en doppler tissulaire ou *via* le *Speckle tracking*, auraient possiblement pu détecter des changements plus subtils au niveau de la fonction systolique.

Il est également indiqué de souligner l'absence de changement significatif noté au niveau des mesures de pression artérielle suite à l'introduction du pimobendane, et ce malgré les propriétés vasodilatatrices bien documentées de la molécule. Plusieurs études ont démontré une baisse de pression artérielle avec l'usage du pimobendane.^{245,248,249,276,277} Il est possible que la méthode indirecte de mesure de la pression artérielle (Doppler ultrasonique) utilisée dans la présente étude puisse expliquer nos résultats en raison de sa plus faible sensibilité vs. une technique de mesure directe invasive. Alternativement, l'effet inotrope positif du pimobendane pourrait avoir contrebalancé l'impact de l'effet vasodilatateur sur la mesure

de pression artérielle, quoique l'absence d'augmentation significative du volume d'éjection ventriculaire et débit cardiaque chez le groupe pimobendane rend cette hypothèse moins plausible. Certaines études hémodynamiques additionnelles n'ont également pu démontrer d'impact sur la pression artérielle avec l'usage de la dite molécule, sans explication tangible.^{254,278,279}

Un fait intéressant à rapporter lors de la présente étude est la présence d'une amélioration subjective de l'état clinique décrite par les propriétaires suite à l'introduction de la molécule, et ce malgré la sévérité relativement faible de la maladie des chiens étudiés (ISACHC 1b). Alors que l'on assume généralement que les MVD à ce stade n'entraînent pas de conséquence sur la vie de l'animal, plusieurs propriétaires soulignaient un changement dans l'attitude de leur chien suite à l'introduction du pimobendane. Cette impression a été notée lors de la cueillette des questionnaires cliniques à chaque visite au cours de l'investigation. Il reste important de souligner que ceci n'était pas un objectif de l'étude et que les données cumulées visaient à détecter de possibles effets adverses et ne furent pas analysées systématiquement en vue de d'objectiver une amélioration de la qualité de vie. Puisque qu'aucun effet hémodynamique soutenu n'a ici été démontré, cette trouvaille a amené la question à savoir si la médication pourrait avoir certains effets extra-cardiaques contribuant à un effet général de bien-être. L'expression et l'activité des diverses phosphodiesterases (PDE) au niveau cérébral a fait l'objet de plusieurs études au cours de la dernière

décennie, menant à l'établissement d'avenues thérapeutiques potentielles, notamment dans les dysfonctionnement cognitifs, les psychoses et dépressions.²⁸⁰ La PDE III s'est avérée être exprimée en concentration particulièrement importante au niveau de l'hippocampe et de la portion strié du cerveau.^{281,282} Des études supplémentaires seront nécessaires afin de préciser ces trouvailles chez le chien. Alternativement, un simple effet « blouse blanche » pourrait aussi expliquer cette impression subjective de plusieurs propriétaires au cours de l'étude. Évidemment, la structure et les objectifs de l'étude ne visaient pas l'évaluation de cet aspect.

Dans un autre ordre d'idée, une part de la controverse entourant l'utilisation du pimobendane lors de MVD provient de l'interrogation face à la nécessiter de stimuler l'inotropisme lors de cette condition cardiaque. Les chiens affectés par une MVD chronique développent un remodelage ventriculaire gauche traditionnellement dit « compensatoire » sous la forme d'hypertrophie excentrique, et les évidences de dysfonction systolique ne sont généralement visibles que tard dans l'évolution de la maladie.^{119,185} Par contre, l'usage de techniques plus sophistiquées telles que la mesure du ratio télésystolique stress-mural/volume et l'IRM a permis de mettre en évidence divers degrés de dysfonction systolique sur des modèles expérimentaux ainsi que sur des MVD chroniques naturelles.^{186,187} Donc, une amélioration du tonus des muscles papillaires et de l'anneau mitral, ainsi qu'une modulation de la morphologie ventriculaire gauche pourraient s'avérer bénéfiques chez les chiens atteints de MVD. Il est documenté que

les agents inotropes positifs et vasodilatateurs ont le potentiel de réduire la FR. Ceci est accompli notamment en minimisant l'AEOR *via* une réduction des diamètres du ventricule et de l'anneau mitral,⁵³⁻⁵⁵ ainsi qu'en modulant le gradient de pression entre la chambre de chasse et l'oreillette gauche en faveur de l'éjection aortique (diminution de la post-charge).^{56,57} En dépit de ces principes et des propriétés inodilatatrices du pimobendane, cette étude n'a pas permis de détecter de réduction significative de la régurgitation mitrale (VR, FR, VTI, AEOR) ou de changement significatif des indicateurs de sévérité de la régurgitation (OG/Ao, VHS) suite à l'introduction de la médication. Ceci est en contradiction avec les observations de Kanno et collaborateurs qui ont détecté une réduction significative des fractions de régurgitation suite à l'introduction du pimobendane dans un modèle expérimental canin de régurgitation mitrale.⁵³ Il demeure donc à déterminer si l'effet clinique bénéfique du pimobendane rapporté dans le traitement des maladies valvulaires dégénératives avancées est attribuable à ses propriétés vasodilatatrices ou inotropes positives, voire une combinaison des deux.

À l'inverse, les auteurs d'une étude portant sur les effets du pimobendane sur un groupe de chiens Beagle affectés par une MVD débutante (ISACHC classe 1a) rapportent une aggravation de la sévérité de la régurgitation suite à l'introduction de la molécule.²⁶⁰ Ces chercheurs suggèrent que la détérioration de la condition pourrait être associée à une augmentation du gradient de pression systolique atrio-ventriculaire, une possible

« cardiotoxicité » ainsi qu'une fatigue cardiaque induite par l'effet inotrope positif du pimobendane. L'opposition entre les résultats de cette investigation et ceux de la présente étude pourrait s'expliquer par différents facteurs. Premièrement, les effets du pimobendane ont été étudiés sur 2 populations de chiens différentes. L'échantillon évalué par Chetboul et collaborateurs était composé exclusivement de chiens de race Beagle et l'un des principaux critères d'inclusion était l'absence de dilatation atriale ou ventriculaire gauche, contrairement à la présente étude où les chiens devaient présenter une dilatation atriale afin d'être enrôlés. Il est donc plausible que ces 2 populations de chiens asymptomatiques affectés par une MVD spontanée aient réagi différemment à l'introduction du pimobendane. Ceci pourrait potentiellement s'expliquer par une atténuation des effets inotropes positifs du pimobendane liée à la dilatation ventriculaire présente chez les chiens en classe ISACHC 1b et non 1a. Il convient également de souligner qu'aucun chien n'a reçu de façon concomitante le pimobendane et un IECA dans l'étude de Chetboul et collaborateurs, alors qu'une forte proportion des sujets se trouvait dans cette situation lors de la présente investigation. De plus, les méthodologies échographiques utilisées lors de l'estimation de la sévérité de la régurgitation étaient considérablement différentes entre les 2 études. Lors de la présente étude, le volume régurgitant a été quantifié *via* la combinaison des méthodes de la PISA et Simpson modifiée, contrairement à une évaluation par Chetboul et collaborateurs basée sur la VTI, la vitesse maximale et l'aire du jet régurgitant. Finalement, l'examen

histopathologique de l'appareil mitral n'a pas été effectué lors de la présente étude et donc la présence de changements valvulaires subtils non-détectés lors des examens échographiques ne peut-être exclue.

Une des limites majeures de l'investigation est liée à la nature non-invasive des évaluations effectuées. Malgré le désir de quantifier les volumes régurgitants par des méthodologies échocardiographiques acceptées et validées, la possibilité de variations et d'erreur demeure. L'évaluation des coefficients de variation auraient été intéressante afin d'évaluer cette possibilité. Les auteurs ont choisi d'utiliser la technique de la PISA puisque cette dernière est non-invasive et facilement accessible dans un contexte clinique. L'utilisation de techniques plus précises mais invasives telle que l'angiographie et la thermodilution n'était pas envisageable pour l'échantillon étudié, composé d'animaux de compagnie en contexte clinique. Toutefois, la méthode de la PISA utilisée a été démontrée comme précise et répétable lors de la quantification des volumes régurgitants chez l'humain et le chien.^{109,135,139-142} Les limites demeurant inhérentes à la PISA incluent la difficulté technique relative de sa réalisation, la nécessité d'avoir un patient coopératif ainsi que sa tendance à être moins précise dans certaines situations,¹⁴³⁻¹⁴⁵ tel que discuté dans la section 2.4.3.3.4. Afin de pallier à ces limitations, les chiens présentant des zones d'isovélocité non-hémisphériques, irrégulières ou angulées ont été exclus de l'étude. La seconde limite de l'étude est la taille du groupe contrôle ainsi que l'absence de distribution aléatoire au sein des 2 groupes. Les 19

premiers chiens inclus ont été attribués au groupe pimobendane, alors que les 5 derniers chiens ont été utilisés comme contrôles. Les auteurs désiraient inclure un maximum de sujets dans le groupe pimobendane afin d'obtenir une puissance statistique maximale lors de la comparaison des valeurs échocardiographiques avant et après l'introduction de la médication. L'objectif principal était de documenter les effets hémodynamiques du pimobendane lorsqu'introduit chez un groupe de chiens atteint de MVD asymptomatique. Lors d'une étude clinique construite de la sorte, chaque chien agit comme son propre contrôle. Le groupe contrôle de taille limitée a été inclus en vue de documenter la progression naturelle de la maladie sur une période de 6 mois et afin de s'assurer que l'absence d'amélioration du groupe pimobendane ne pouvait pas être attribuée à une dégradation concomitante naturelle de la maladie, masquant ainsi les effets de la médication. Malheureusement, les contraintes de temps ont permis de recruter uniquement 5 cas, et clairement un groupe contrôle aléatoire de plus grande taille aurait été souhaitable afin de confirmer que la sévérité d'une MVD ISACHC 1b naturelle ne tend pas à progresser sur une période 6 mois.

Finalement, problème inhérent à de multiples investigations prospectives vétérinaires, la puissance statistique de l'étude était sous-optimale en raison de la faible taille de l'échantillon ainsi que du nombre relativement élevé de chiens perdus en cours d'étude. Un taux de décrochage élevé est à prévoir lorsque l'on étudie une population gériatrique de chiens dans un

contexte clinique, et ceci a inévitablement affecté la valeur des données recueillies lors de la dernière évaluation (jour 180).

Suite à l'exposition de ces limites, la conception ou *design* de l'étude mérite d'être discutée, tout comme la méthodologie statistique utilisée. Les essais cliniques qui visent à évaluer l'efficacité d'un traitement peuvent se diviser en essai clinique non contrôlé, essai contrôlé non randomisé puis essai contrôlé randomisé.²⁸³ L'efficacité d'un traitement pourra se mesurer par son impact sur la survie *via* la génération de courbes de survies, ou encore par le suivi de divers paramètres indicateurs de la sévérité de la condition. La portion initiale de cette l'étude, au cours de laquelle les 19 premiers chiens ont été prospectivement recrutés, évalués, puis réévalués suite à l'introduction du traitement (pimobendane), correspond à un essai clinique non randomisé. L'évaluation de l'effet de la médication sur les paramètres échographiques (indicateurs de la sévérité de la condition) a été conduite dans le temps, à divers intervalles prédéterminés. Cette évaluation comprenait donc l'interrogation de variables continues, entre 2 groupes reliés (pré et post traitement). L'ajout d'un groupe de chiens rencontrant les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion mais ne recevant pas le pimobendane a transformé l'étude en essai clinique contrôlé, non randomisé. Ces caractéristiques de l'étude et celles des variables recueillies ont menées à l'analyse des données par une méthode statistique paramétrique robuste, soit une analyse de mesures répétées (ANOVA). Des analyses de contraste on été effectuées (*post hoc*), auxquelles la correction

de Bonferroni a été appliquée en raison du grand nombre de comparaisons réalisées.

Étant donné le caractère clinique de l'étude et les critères d'inclusion, il était à prévoir que le nombre de sujets inclus se trouverait relativement limité et que la puissance statistique deviendrait un facteur limitant. Pour cette raison, des analyses de puissance auraient dû être conduites au préalable. Ceci aurait permis d'évaluer plus adéquatement le nombre de sujets à recruter afin de mettre en évidence des changements présents et cliniquement significatifs. Ainsi, des ajustements dans la construction de l'étude auraient pu être effectués en vue de minimiser la possibilité d'erreur β (ou de type II). En examinant les résultats obtenus (voir chapitre III) et plus précisément l'évolution de la FR dans le temps et entre les groupes, il devient assez facile de suspecter qu'une erreur de type II puisse y être présente; la différence entre des FR de 38,6% et 68,1% (Chapitre III, article publié, tableau 1) est cliniquement significative, mais s'est avérée statistiquement non significative. Rétrospectivement, l'usage de méthode statistiques différentes (analyses multivariées), ainsi que de limiter le nombre de comparaisons effectuées (et donc limiter la correction de Bonferroni) auraient pu nous permettre de réduire les risques d'erreur de type II. Ultimement, la construction d'une étude adéquatement contrôlée, à double insu, comprenant un large échantillon et permettant la réalisation de courbe de survie serait idéale. Ceci n'est malheureusement pas toujours réalisable dans le contexte de nombreuses études cliniques, limitées par

les facteurs temps, financement et achalandage des établissements vétérinaires.

En conclusion, l'introduction du pimobendane chez un groupe de chien affecté par une MVD ISACHC 1b s'est donc avérée sécuritaire et associée à une amélioration transitoire de certains indices de fonction systolique après 30 jours de traitement. Toutefois, cette étude n'a pu démontrer d'effet bénéfique statistiquement significatif du pimobendane sur la sévérité de la régurgitation mitrale au cours des 6 mois de traitement. L'absence de différence significative entre les groupes a certainement été influencée par le faible pouvoir statistique lié à la petite taille de l'échantillon et au taux de décrochage en fin d'étude. L'ensembles des données vétérinaires cumulées jusqu'à ce jour sur le traitement des stades asymptomatiques des MVD ne permet toujours pas d'identifier avec certitude un effet bénéfique d'une quelconque molécule. Par contre, il n'est pas exclu que chez les sujets présentant un stade ISACHC 1b avancé (large dilatation OG et VG) l'usage d'un IECA ou même du pimobendane soit associé à un certain bénéfice clinique.

Sources documentaires:

- 1- Ouellet M, Bélanger MC, Difruscia R, Beauchamp G. Effect of pimobendan on echocardiographic values in dogs with asymptomatic mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2009;23(2):258-63.
- 2- Buchanan JW. Prevalence of cardiovascular disorders. Dans *textbook of canine and feline cardiology*, 2nd ed. PR Fox, D Sisson, NS Moise (ed). Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 457-70.
- 3- Detweiler DK, Patterson DF. The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Ann NY Acad Sci.* 1965;127(1):481-516.
- 4- Detweiler DK, Luginbuhl H, Buchanan JW, et al. The natural history of acquired cardiac disability in the dog. *Ann NY Acad Sci.* 1968;147(8):318-29.
- 5- Bretschneider J. *Zur Pathologie und Pathogenese der Sogenannten Endocarditis Valvularis Chronica Fibrosa des Hundes*. Dissertation, University of Giessen, Germany, 1962.
- 6- Buchanan JW. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med.* 1977;21:75-106.
- 7- Sisson D. Acquired valvular heart disease. Dans *Contemporary Issues in Small Animal Practice Cardiology*. Bonagura JD (ed). New York, Churchill Livingstone, 1987, p 59.
- 8- Sisson D, Kvart C, Darke PGG. Acquired Valvular Heart Disease in Dogs and Cats. Dans *textbook of canine and feline cardiology*, 2nd ed. PR Fox, D Sisson, NS Moise (ed). Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 536-65.
- 9- Jensen MO. *Stentless mitral valve fixation: Impact on hemodynamic performance*. M.Sc. Thesis, Department of Biomedical Engineering, Georgia Institute of Technology, USA, 2000.
- 10- Fenoglio JJ Jr, Tuan-Duc-Pham, Wit AL, et al. Canine mitral complexe. *Circ Res.* 1972 Sep;31(3):417-430.
- 11- Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation.* 1972;46(2):227-39.
- 12- Frater RW, Ellis FH Jr. The anatomy of the canine mitral valve, with notes on function and comparisons with other mammalian mitral valves. *J Surg Res.* 1961;1:171-8.
- 13- Evans HE. The heart and arteries. Dans *Miller's Anatomy of the Dog*, 3rd ed. Evans HE (ed). Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 586.
- 14- Kalmanson D. *The mitral valve a pluridisciplinary approach*. Publishing science group, Inc. 1976; Chapters 1-5:3-45.
- 15- Arts T, Meerbaum S, Reneman R. Stresses in closed mitral valve : A model study. *J Biomech.* 1983;16:539-47.
- 16- Gorman JH III, Gorman RC, Jackson Bm et al. Distortions of the mitral valve in acute ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:1026-31.
- 17- Salgo IS, Gorman JH III, Gorman RC et al. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress. *Circulation.* 2002;106:711-17.

- 18-Duran C. Distribution of chordae tendinae tension in the porcine mitral valve. *J Heart Valve Dis.* 2002;11:335-36.
- 19-Sedransk KL, Allen JG, Vesely I. Failure mechanics of mitral valve chordae tendineae. *J Heart Valve Dis.* 2002;11:644-50.
- 20-Timek TA, Miller DC. Experimental and clinical assessment of mitral annular area and dynamics: what are we actually measuring? *Ann Thorac Surg.* 2001;72:966-74.
- 21-Davis PKB, Kinmonth JB. The movement of the annulus of the mitral valve. *J Cardiovasc Surg.* 1963;4:427-31.
- 22-Gorman JH III, Gorman RC, Jackson BM et al. Distortions of the mitral valve in acute ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:1026-31.
- 23-Aikawa K, Sheehan FH, Otto CM et al. The severity of functional mitral regurgitation depends on the shape of the mitral apparatus: A three-dimensional echo analysis. *J Heart Valve Dis.* 2002;11:627-36.
- 24-Glasson JR, Komeda M, Daughters GT et al. Three-dimensional regional dynamics of the mitral annulus during left ventricular ejection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:574-85.
- 25-Gorman JH III, Krishanu BG, Streicher JT et al. Dynamic three-dimensional imaging of the mitral valve and left ventricle by rapid sonomicrometry array localization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:712-26.
- 26-Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation.* 1989;80(3):589-98.
- 27-Anderson RH, Wilson BR. The anatomy of mitral valves. Dans *Mitral Valve Disease*, 2nd ed. Wells FC, Shapiro LM (ed). London, Butterworths, 1996, p 4.
- 28-Pomerance A, Withney JC. Heart valve changes common to man and dog: a comparative study. *Cardiovascular Research.* 1970;4:61-6.
- 29-Buchanan JW. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Advances in veterinary Science and Comparative Medicine.* 1977;21:75-106.
- 30-Ernst E, Schneider P, Trautwein G. Die Endokardiose der Atrioventrikularklappen des Hundes IV. Elektronenmikroskopische Untersuchungen. *Zbl. Vet. Med A.* 1974;21:400-16.
- 31-Withney JC. Observations on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. *J Small Anim Pract.* 1974;15:511-22.
- 32-Corcoran BM. Ultrastructural and pathological changes in mitral valves of dogs with myxomatous. *ICVS, Paris 2004.*
<<http://www.vin.com/Members/CMS/Misc/Default.aspx?id=8637&pid=164&catid=&said=1>>, consulté le 8 octobre 2009.
- 33-Luginbühl H, Detweiler K. Cardiovascular lesions in dogs. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;127(1):517-40.
- 34-Schneider P, Ernst E, Trautwein G. Amyloidose der Herzklappen beim Hund. *Vet Pathol.* 1971;8:130-45.

- 35-Ernst E, Schneider P, Trautwein G. Electron microscopic studies on amyloidosis of the atrioventricular valves of the dog (author's transl) Beitr Pathol. 1974;152(4):361-82.
- 36-Jönsson L. Coronary arterial lesions and myocardial infarcts in the dog. A pathologic and microangiographic study. Acta Vet Scand Suppl. 1972;38:1-80.
- 37-Tidholm A, Häggström J, Jönsson L. Prevalence of attenuated wavy fibers in myocardium of dogs with dilated cardiomyopathy. J Am Vet Med Assoc. 1998;212(11):1732-4.
- 38-Falk T, Jönsson L. Ischaemic heart disease in the dog: a review of 65 cases. J Small Anim Pract. 2000;41(3):97-103.
- 39-Zheng J, Chen Y, Pat B et al. Microarray identifies extensive downregulation of noncollagen extracellular matrix and profibrotic growth factor genes in chronic isolated mitral regurgitation in the dog. Circulation. 2009;119(15):2086-95.
- 40-Bashey RI, Bashey HM, Jimenez SA. Characterization of pepsin-solubilized bovine heart-valve collagen. Biochem J. 1978;73:885-94.
- 41-Jaffe AS, Geltman EM, Rodey GE, Uitto J. Mitral valve prolapse: a consistent manifestation of type IV Ehlers-Danlos syndrome. The pathogenetic role of the abnormal production of type III collagen. Circulation. 1981;64(1):121-5.
- 42-Hammer D, Leier CV, Baba N, et al. Altered collagen composition in a prolapsing mitral valve with ruptured chordae tendineae. Am J Med. 1979;67(5):863-6.
- 43-Byers PH. Disorder of collagen biosynthesis and structure. Dans *The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WA et al (ed). New York, McGraw-Hill, 1995, p 4029.
- 44-Caulfield JB, Page DL, Kastor JA et al. Connective tissues abnormalities in spontaneous rupture of chordae tendineae. Arch Pathol. 1971;91:537-41.
- 45-Jeresaty RM, Edwards JE, Chawla SK. Mitral valve prolapse and ruptured chordae tendineae. Am J Cardiol. 1985;55(1):138-42.
- 46-Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, et al. Matrix metalloproteinases: a review. Crit Rev Oral Biol Med. 1993;4(2):197-250.
- 47-Shingleton WD, Hodges DJ, Brick P, Cawston TE. Collagenase: a key enzyme in collagen turnover. Biochem Cell Biol. 1996;74(6):759-75.
- 48-Tamura K, Fukuda Y, Ishizaki M. et al. Abnormalities in elastic fibers and other connective-tissue components of floppy mitral valve. Am Heart J. 1995;129(6):1149-58.
- 49-Schneider P, Ernst E, Trautwein G, Kersten U. [Experimental heart valve endocardiosis in dogs induced by ACTH and DOC] Endokrinologie. 1973;62(2):202-17.
- 50-Slavin J, Unemori E, Hunt TK, Amento E. Transforming growth factor beta (TGF-beta) and dexamethasone have direct opposing effects on collagen metabolism in low passage human dermal fibroblasts in vitro. Growth Factors. 1994;11(3):205-13.

- 51-Katz AM. The cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1990;322(2):100-10.
- 52-Oyama MA, Prosek R., Sisson DD. Effect of Amlodipine on the Severity of Mitral Regurgitation in Dogs with Chronic Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med.* 2003; 17(3) Abstract #82, 399-400.
- 53-Kanno N, Kuse H, Kawasaki M, et al. Effects of Pimobendan for Mitral Valve Regurgitation in Dogs. *J Vet Med Sci.* 2007;69:373-7.
- 54-Yoran C, Yellin EL, Becker RM, et al. Dynamic aspects of acute mitral regurgitation: effect of ventricular volume, pressure and contractility on effective regurgitant area. *Circulation.* 1979;60:170-6.
- 55-Sasayama S, Takahashi M, Osakada G, et al. Dynamic geometry of the left atrium and left ventricle in acute mitral regurgitation. *Circulation.* 1979;60:177-86.
- 56-Yoran C, Yellin EL, Gabbay S, et al. Mechanism of reduction of mitral regurgitation with vasodilator therapy. *Am J Cardiol.* 1979;43:773-7.
- 57-Greenberg BH, Massie BM, Brundage BH, et al. Beneficial effects of hydralazine in severe mitral regurgitation. *Circulation.* 1978;58:273-9.
- 58-Braunwald E, Welch GH, Sarnoff SJ. Hemodynamic effects of quantitatively varied experimental mitral regurgitation. *Circ Res.* 1957;5:539-45.
- 59-Oyama MA. Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: implication on pathophysiology and treatment. *J Small Anim Pract.* 2009;50(suppl. 1):3-11.
- 60-Opie LH. The neuroendocrinology of congestive heart failure. *Cardiovasc J S Afr.* 2002;13(4):171-8.
- 61-Davilla DF, Nunez TJ, Odreman R, de Davilla CA. Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Int J Cardiol.* 2005;101(3):343-6.
- 62-Hankes GH, Ardell JL, Tallaj J, et al. Beta1-adrenoceptor blockade mitigates excessive norepinephrine release into cardiac interstitium in mitral regurgitation in dog. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(1):H147-51.
- 63-Ware WA, Lund DD, Subieta AR, Schmid PG. Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc.* 1990;197(11):1475-81.
- 64-Uechi M, Shimizu A, Mizuno M. Heart rate modulation by sympathetic nerves in dogs with heart failure. *J Vet Med Sci.* 2002;64(11):1023-9.
- 65-Marcondes Santos M, Strunz CM, Larsson MH. Correlation between activation of the sympathetic nervous system estimated by plasma concentrations of norepinephrine and Doppler echocardiographic variables in dogs with acquired heart disease. *Am J Vet Res.* 2006;67(7):1163-8.

- 66-Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984;311(13):819-23.
- 67-Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, et al. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(5):1257-63.
- 68-Henrion D, Kubis N, Lévy BI. Physiological and pathophysiological functions of the AT(2) subtype receptor of angiotensin II: from large arteries to the microcirculation. *Hypertension*. 2001;38(5):1150-7.
- 69-Knowlen GG, Kittleson MD, Nachreiner RF, Eyster GE. Comparison of plasma aldosterone concentration among clinical status groups of dogs with chronic heart failure. *J Am Vet Med Assoc*. 1983;183(9):991-6.
- 70-Sisson DD. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2004;34(5):1105-26.
- 71-Häggström J, Hansson K, Kvart C, et al. Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the renin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 1997;58(1):77-82.
- 72-Fujii Y, Orioto K, Muto M, Wakao Y. Modulation of the tissue reninangiotensin-aldosterone system in dogs with chronic mild régurgitation through the mitral valve. *Am J of Vet Res*. 2007;68(10):1045-50.
- 73-Häggström J. *Chronic valvular disease in cavalier king Charles Spaniel: epidemiology, inheritance, and pathophysiology*. Thesis. Uppsala University, Uppsala, Sweden, 1996.
- 74-Pedersen HD, Koch J, Poulsen K, Jensen AL, Flagstad A. Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and mildly symptomatic mitral valvular insufficiency. *J Vet Intern Med*. 1995;9(5):328-31.
- 75-Rush JE, Freeman LM, Brown DJ, et al. Clinical, echocardiographic, and neurohormonal effects of a sodium-restricted diet in dogs with heart failure. *J Vet Int Med*. 2000;14(5):513-20.
- 76-Dell'Italia LJ, Meng QC, Balcells E, et al. Increased ACE and chymase-like activity in cardiac tissue of dogs with chronic mitral regurgitation. *Am J Physiol*. 1995;269(6 Pt 2):H2065-73.
- 77-Sasaguri M, Noda K, Tsuji E, et al. Structure of a kallikrein-like enzyme and its tissue localization in the dog. *Immunopharmacology*. 1999;44(1-2):15-9.
- 78-Tang WH, Vagelos RH, Yee YG, et al. Neurohormonal and clinical responses to high- versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(1):70-8.
- 79-Magga J, Vuolteenaho O, Tokola H, et al. B-type natriuretic peptide: a myocyte-specific marker for characterizing load-induced alterations in cardiac gene expression. *Ann Med*. 1998;30(Suppl. 1):39-45.
- 80-Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human

- myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation*. 2000;102(25):3074–9.
- 81–Sakata K, Iida K, Mochiduki N, Nakaya Y. Brain natriuretic peptide (BNP) level is closely related to the extent of left ventricular sympathetic over activity in chronic ischemic heart failure. *Intern Med*. 2009;48(6):393–400.
 - 82–Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J*. 2003;17(9):1105–7.
 - 83–Vila G, Resl M, Stelzeneder D, et al. Plasma NT-proBNP increases in response to LPS administration in healthy men. *J Appl Physiol*. 2008;105(6):1741–5.
 - 84–Sakr A, Hahn P, Donohue T, Ghantous A. Nesiritide in the initial management of acute decompensated congestive heart failure. *Conn Med*. 2008;72(9):517–23.
 - 85–Miller AH, Nazeer S, Pepe P. et al. Acutely decompensated heart failure in a county emergency department: a double-blind randomized controlled comparison of nesiritide versus placebo treatment. *Ann Emerg Med*. 2008;51(5):571–8.
 - 86–Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 1990;82(5):1724–9.
 - 87–Brady CA, Hugues D, Drobatz KJ. Association of hyponatremia and hyperglycemia with outcome in dogs with congestive heart failure. *J Vet Emerg Crit Care*. 2004;14(3):177–82.
 - 88–Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Int Med*. 2007;167(18):1998–2005.
 - 89–Prosek R, Sisson DD, Oyama MA, et al. Plasma endothelin-1 immunoreactivity in normal dogs and dogs with acquired heart disease. *J Vet Int Med*. 2004;18(6):840–4.
 - 90–Van Beneden R, Gurné O, Selvais PL, et al. Superiority of big endothelin-1 and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: a 7-year follow-up study. *J Card Fail*. 2004;10(6):490–5.
 - 91–Anand IS, Florea VG. Traditional and novel approaches to management of heart failure: successes and failures. *Cardiol Clin*. 2008;26(1):59–72.
 - 92–Tang WH, Francis GS. Neurohormonal upregulation in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2005;1(1):1–9.
 - 93–Das KM, Tashjian RJ. Chronic mitral valve disease in the dog. *Vet Med Small Anim Clin*. 1965;60(12):1209–16.
 - 94–Thrusfield MV, Aitken CGG, Darker PGG. Observations on breed and sex in relation to canine heart valve incompetence, *J Small Anim Pract*. 1985;26(12):709–17.

- 95- Häggström J, Hansson K, Kvart C, Swenson L. Chronic valvular disease in the Cavalier King Charles spaniel in Sweden. *Vet Rec.* 1992;131(24):549-55.
- 96- Darke PG. Valvular incompetence in Cavalier King Charles spaniels. *Vet Rec.* 1987;120(15):365-6.
- 97- Beardow AW, Buchanan JW. Chronic mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels: 95 cases (1987-1991). *J Am Vet Med Assoc.* 1993;203(7):1023-9.
- 98- Kvart C, Häggström J, Pedersen HD, et al. Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med.* 2002;16(1):80-8.
- 99- Pedersen HD, Lorentzen KA, Kristensen BO. Echocardiographic mitral valve prolapse in cavalier King Charles spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation. *Vet Rec.* 1999;144(12):315-20.
- 100- Olsen LH, Martinussen T, Pedersen HD. Early echocardiographic predictors of myxomatous mitral valve disease in dachshunds, *Vet Rec.* 2003;152(10):293-7.
- 101- Swenson L, Häggström J, Kvart C, Juneja RK. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles Spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. *J Am Vet Med Assoc.* 1996;208(12):2009-12.
- 102- Olsen LH, Fredholm M, Pedersen HD. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. *J Vet Intern Med.* 1999;13(5):448-56.
- 103- Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Intern Med.* 2008;22(1):120-8.
- 104- Häggström J, Kvart C, Hansson K. Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles spaniel. *J Vet Intern Med.* 1995;9(2):75-85.
- 105- Ettinger SJ, Suter PF. Acquired valvular and endocardial heart disease. Dans *Canine Cardiology*. Ettinger SJ, Suter PF (ed). Philadelphia, WB Saunders, 1970, p 321.
- 106- Lombard CW, Spencer CP. Correlation of radiographic, echocardiographic and electrocardiographic signs of left heart enlargement in dogs with mitral regurgitation. *Vet Rad.* 1985;89:89-97.
- 107- Häggström J, Hamlin RL, Hansson K, et al. Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in cavalier King Charles spaniels. *J Small Anim Pract* 1996;37(2):69-75.
- 108- Buchanan JW. Spontaneous arrhythmias and conduction disturbances in domestic animals. *Ann NY Acad Sci* 1965;127(1):224-38.
- 109- Kittleson MD, Brown WA. Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area method in dogs with chronic

- myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2003;17(1):84-8.
- 110-Hansson K, Häggström J, Kvart C, Lord P. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in dogs with and without left atrial enlargement. *Vet Radiol Ultrasound.* 2002;43(6):568-75.
 - 111-Rishniw M, Erb HN. Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. *J Vet Intern Med.* 2000;14(4):429-35.
 - 112-Häggström J, Hansson K, Karlberg BE, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *Am J Vet Res.* 1994;55(5):698-703.
 - 113-Braunwald E. Mitral regurgitation: physiologic, clinical and surgical considerations. *N Engl J Med.* 1969;21;281:425-33.
 - 114-Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Levine HJ. Chronic mitral regurgitation: predictive value of preoperative echocardiographic indexes of left ventricular function and wall stress. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3(2 Pt 1):235-42.
 - 115-Borow KM, Green LH, Mann T, et al. End-systolic volume as a predictor of postoperative left ventricular performance in volume overload from valvular regurgitation. *Am J Med.* 1980;68(5):655-63.
 - 116-Kotler MN, Mintz GS, Parry WR, Segal BL. M mode and two dimensional echocardiography in mitral and aortic regurgitation: pre- and postoperative evaluation of volume overload of the left ventricle. *Am J Cardiol.* 1980;46(7):1144-52.
 - 117-Schuler G, Peterson KL, Johnson A, Francis G, Dennish G, Utley J, Daily PO, Ashburn W, Ross J Jr. Temporal response of left ventricular performance to mitral valve surgery. *Circulation.* 1979;59(6):1218-31.
 - 118-Grossman W. Aortic and mitral regurgitation. How to evaluate the condition and when to consider surgical intervention. *J Am Med Assoc.* 1984;252(17):2447-9.
 - 119-Kittleson MD, Eyster GE, Knowlen GG, et al. Myocardial function in small dogs with chronic mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *J Am Vet Med Assoc.* 1984;184(4):455-9.
 - 120-Urabe Y, Mann DL, Kent RL, et al. Cellular and ventricular contractile dysfunction in experimental canine mitral regurgitation. *Circ Res.* 1992;70(1):131-47.
 - 121-Häggström J. Mitral regurgitation in large dogs. *J Vet Cardiol.* 2004;6(2):6-7.
 - 122-Perry GJ, Nanda NC. Recent advances in color Doppler evaluation of valvular regurgitation. *Echocardiography* 1987;4:503-13.
 - 123-Chen CG, Thomas JD, Anconina J, et al. Impact of impinging wall jet on color Doppler quantification of mitral regurgitation. *Circulation.* 1991;84(2):712-20.

- 124-Uehara Y, Takahashi M. Quantitative evaluation of the severity of mitral insufficiency in dogs by the color Doppler method. *J Vet Med Sci.* 1996;58(3):249-53.
- 125-Fisher DC, Sahn DJ, Friedman MJ, et al. The mitral valve orifice method for noninvasive two-dimensional echo Doppler determinations of cardiac output. *Circulation.* 1983;67(4):872-7.
- 126-Ascah KJ, Stewart WJ, Gillam LD, et al. Calculation of transmitral flow by Doppler echocardiography: a comparison of methods in a canine model. *Am Heart J.* 1989;117(2):402-11.
- 127-Ascah KJ, Stewart WJ, Jiang L, et al. A Doppler-two-dimensional echocardiographic method for quantitation of mitral regurgitation. *Circulation.* 1985;72(2):377-83.
- 128-Tribouilloy C, Shen WF, Slama MA, et al. Non-invasive measurement of the regurgitant fraction by pulsed Doppler echocardiography in isolated pure mitral regurgitation. *Br Heart J.* 1991;66(4):290-4.
- 129-Fehske W, Omran H, Manz M, et al. Color-coded Doppler imaging of the vena contracta as a basis for quantification of pure mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 1994;73(4):268-74.
- 130-Grayburn PA, Fehske W, Omran H, et al. Multiplane transesophageal echocardiographic assessment of mitral regurgitation by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Am J Cardiol.* 1994;74(9):912-7.
- 131-Hall SA, Brickner ME, Willett DL, et al. Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Circulation.* 1997;95(3):636-42.
- 132-Roberts BJ, Grayburn PA. Color flow imaging of the vena contracta in mitral regurgitation: technical considerations. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16(9):1002-6.
- 133-Lesniak-Sobelga A, Olszowska M, Pienazek P, et al. Vena contracta width as a simple method of assessing mitral valve regurgitation. Comparison with Doppler quantitative methods. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(4):608-14.
- 134-Zhou X, Jones M, Shiota T, et al. Vena contracta imaged by Doppler color flow mapping predicts the severity of eccentric mitral regurgitation better than color jet area: a chronic animal study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1393-8.
- 135-Gorgulu S, Eren M, Norgaz T, Tezel T. Comparison of echocardiographic methods in assessing severity of mitral regurgitation in patients with mitral valve prolapse. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(1):38-45.
- 136-Recusani F, Bargiggia GS, Yoganathan AP, et al. A new method for quantification of regurgitant flow rate using color Doppler flow imaging of the flow convergence region proximal to a discrete orifice. An in vitro study. *Circulation.* 1991;83(2):594-604.
- 137-Rivera JM, Vandervoort PM, Thoreau DH, et al. Quantification of mitral regurgitation with the proximal flow convergence method: a clinical study. *Am Heart J.* 1992;124(5):1289-96.

- 138–Chen C, Koschyk D, Brockhoff C, et al. Noninvasive estimation of regurgitant flow rate and volume in patients with mitral regurgitation by Doppler color mapping of accelerating flow field. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(2):374–83.
- 139–Grossmann G, Hoffmeister A, Imhof A, et al. Reproducibility of the proximal flow convergence method in mitral and tricuspid regurgitation. *Am Heart J*. 2004;147(4):721–8.
- 140–Enriquez–Sarano M, Miller FA Jr, Hayes SN, et al. Effective mitral regurgitant orifice area: clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:703–9.
- 141–Doiguchi O, Takahashi T. Examination of quantitative analysis and measurement of the regurgitation rate in mitral valve regurgitation by the « proximal isovelocity surface area » method. *J Vet Med Sci*. 2006;2:109–12.
- 142–Choi H, Lee K, Lee Y, et al. Quantification of mitral regurgitation using proximal isovelocity surface area method in dogs. *J Vet Sci*. 2004;5:163–71.
- 143–Francis DP, Wilson K, Davies LC, et al. True shape and area of proximal isovelocity surface area (PISA) when flow convergence is hemispherical in valvular regurgitation. *Int J Cardiol*. 2000;73:237–42.
- 144–Simpson IA, Shiota T, Gharib M, Sahn DJ. Current status of flow convergence for clinical application: is it a leaning tower of ‘PISA’? *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:504–9.
- 145–Oyama MA. Quantification of Mitral Regurgitant Volume and Effective Orifice area using the proximal Isovelocity Surface Area (PISA) Method. ICVS, Paris 2004.
<<http://www.vin.com/MEMBERS/CMS/Misc/Default.aspx?id=8884&pid=164&catid=&said=1>>, consulté le 8 octobre 2009.
- 146–Schwammenthal E, Chen C, Giesler M, et al. New method for accurate calculation of regurgitant flow rate based on analysis of Doppler color flow maps of the proximal flow field. Validation in a canine model of mitral regurgitation with initial application in patients. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:161–72.
- 147–McLeod CL. *Automated Image Analysis of Cardiac Flows Using Proximal Isovelocity Surface Area Measurements*. Master's Thesis, Department of Mechanical Engineering, Queen's University at Kingston, Ontario, Canada, 1997.
- 148–Iwanochko RM, Hiscoke B, Sellens RW, et al. In vitro analysis of colour Doppler flow with the use of proximal isovelocity surface area: Improved flow estimates using a nonhemispherical model. *Can J Cardiol*. 1999;15:89–94.
- 149–DeGroot C, Drangova M, Fenster A, et al. Evaluation of 3–D colour Doppler ultrasound for the measurement of proximal isovelocity surface area. *Ultrasound Med Biol*. 2000;26:989–99.
- 150–Mele D, Schwammenthal E, Torp H, et al. A semiautomated objective technique for applying the proximal isovelocity surface

- area method to quantitate mitral regurgitation: Clinical studies with digital flow map. *Am Heart J*. 2001;141:653–60.
- 151–Orthon EC. Mitral Valve Surgery: Current veterinary Practice. ICVS, Paris
2004. <<http://www.vin.com/MEMBERS/CMS/Misc/Default.aspx?id=8892&pid=164&catid=&said=1>>, consulté le 8 octobre 2009.
 - 152–Orton EC, Hackett TB, Mama K, Boon JA. Technique and outcome of mitral valve replacement in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2005;226(9):1508–11.
 - 153–Griffiths LG, Orton EC, Boon JA. Evaluation of techniques and outcomes of mitral valve repair in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2004;224(12):1941–5.
 - 154–Boggs LS, Dewan SJ, Ballard SE. Mitral valve reconstruction in a toy-breed dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1996;209(11):1872–6.
 - 155–Takashima K, Soda A, Tanaka R, Yamane Y. Short-term performance of mitral valve replacement with porcine bioprosthetic valves in dogs. *J Vet Med Sci*. 2007;69(8):793–8.
 - 156–Spyt TJ, Fisher J, Reid J, et al. Animal evaluation of a new pericardial bioprosthetic heart valve. *Artif Organs*. 1988;12(4):328–36.
 - 157–Inoue M, McCarthy PM, Popović ZB, et al. Mitral valve repair without cardiopulmonary bypass or atriotomy using the coapsys device: device design and implantation procedure in canine functional mitral regurgitation model. *Heart Surg Forum*. 2004;7(2):E117–21.
 - 158–Dell'italia LJ, Balcells E, Meng QC, et al. Volume-overload cardiac hypertrophy is unaffected by ACE inhibitor treatment in dogs. *Am J Physiol*. 1997;273(2 Pt 2):H961–70.
 - 159–Nemoto S, Hamawaki M, De Freitas G, Carabello BA. Differential effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril versus the beta-adrenergic receptor blocker atenolol on hemodynamics and left ventricular contractile function in experimental mitral regurgitation. *J Am Coll of Cardiol*. 2002;40(1):149–54.
 - 160–Sabbah HN, Shimoyama H, Kono T, et al. Effects of long-term monotherapy with enalapril, metoprolol, and digoxin on the progression of left ventricular dysfunction and dilation in dogs with reduced ejection fraction. *Circulation*. 1994;89(6):2852–9.
 - 161–Uehara Y, Takahashi M. Hemodynamic changes during administration of drugs for mitral regurgitation in dogs. *J Vet Med Sci*. 1998;60(2):213–8.
 - 162–Shimoyama H, Sabbah HN, Rosman H, et al. Effects of long-term therapy with enalapril on severity of functional mitral regurgitation in dogs with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:768–72.
 - 163–Suzuki G, Morita H, Mishima T, et al. Effects of a long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation*. 2002;106(23):2967–72.

- 164–Kittleson MD, Eyster GE, Olivier NB, Anderson LK. Oral hydralazine therapy for chronic mitral regurgitation in the dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1983;182(11):1205–9.
- 165–Stewart RA, Raffel OC, Kerr AJ, et al. Pilot study to assess the influence of beta-blockade on mitral regurgitant volume and left ventricular work in degenerative mitral valve disease. *Circulation.* 2008;118(10):1041–46.
- 166–Varadarajan P, Joshi N, Appel D, et al. Effect of beta-blocker therapy on survival in patients with severe mitral regurgitation and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2008;102(5):611–15.
- 167–Atkins CE, Keene BW, Brown WA, et al. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *J Am Vet Med Assoc.* 2007;231(7):1061–9.
- 168–Kitagawa H, Wakamiya H, Kitoh KJ et al. Efficacy of monotherapy with benazepril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in dogs with naturally acquired chronic mitral insufficiency. *Vet Med Sci.* 1997;59(7):513–20.
- 169–Pouchelon JL, Jamet N, Gouni V, et al. Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. *J Vet Intern Med.* 2008;22(4):905–14.
- 170–Perry GJ, Wei CC, Hankes GH, Dillon SR, et al. Angiotensin II receptor blockade does not improve left ventricular function and remodeling in subacute mitral regurgitation in the dog. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(8):1374–9.
- 171–Gaasch WH, Aurigemma GP. Inhibition of the renin–angiotensin system and the left ventricular adaptation to mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(8):1380–3.
- 172–American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease); Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(3):e1–148.
- 173–Falk T, Jönsson L, Olsen LH, Pedersen HD. Arteriosclerotic changes in the myocardium, lung, and kidney in dogs with chronic congestive heart failure and myxomatous mitral valve disease. *Cardiovasc Pathol.* 2006;15(4):185–93.

- 174–Yang SS, Han W, Zhou HY, et al. Effects of spironolactone on electrical and structural remodelling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chin Med J*. 2008;121(1):38–42.
- 175–Häggström J, Kvart C, Pederson HD. Acquired valvular heart disease, Dans *Textbook of Veterinary internal Medicine*, 6th ed. Ettinger SJ, Feldman EC (ed). Elsevier Saunders, St-Louis, 2006, pp 1022–39.
- 176–Anonymous. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. The IMPROVE Study Group. *J Vet Intern Med*. 1995;9(4):234–42.
- 177–Anonymous. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. The COVE Study Group. *J Vet Intern Med*. 1995;9(4):243–52.
- 178–Anonymous. The BENCH (BENazepril in Canine Heart disease) Study Group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J Vet Cardiol*. 1999;1(1):7–18.
- 179–Jeunesse E, Woehrle F, Schneider M, Lefebvre HP. Effect of spironolactone on diuresis and urine sodium and potassium excretion in healthy dogs. *J Vet Cardiol*. 2007;9(2):63–8.
- 180–Tan LB, Schlosshan D, Barker D. Fiftieth anniversary of aldosterone: from discovery to cardiovascular therapy. *Int J Cardiol*. 2004;96(3):321–33.
- 181–Häggström J, Hansson K, Karlberg BE, et al. Effects of long-term treatment with enalapril or hydralazine on the renin-angiotensin-aldosterone system and fluid balance in dogs with naturally acquired mitral valve regurgitation. *Am J Vet Res*. 1996;57(11):1645–52.
- 182–Stewart JA Jr, Wei CC, Brower GL, et al. Cardiac mast cell- and chymase-mediated matrix metalloproteinase activity and left ventricular remodeling in mitral regurgitation in the dog. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(3):311–9.
- 183–Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17.
- 184–Kusumoto M, Constantopoulos G, Rojo-Ortega JM, et al. The effect of hydrochlorothiazide on water, cation and norepinephrine content of cardiovascular tissues of normotensive dogs. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1973;143(4):1077–82.
- 185–Carabello B. Clinical assessment of systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;3:24–9.

- 186–Urabe Y, Mann DL, Kent RL, et al. Cellular and ventricular contractile dysfunction in experimental canine mitral regurgitation. *Circ Res.* 1992;70:131–47.
- 187–Carabello B, Nolan SP, McGuire LB. Assessment of preoperative left ventricular function in patients with mitral regurgitation: value of the end-systolic wall stress–end-systolic volume ratio. *Circulation.* 1981;64:1212–7.
- 188–Ripken A, Deinert M. A clinical trial about the efficacy of pimobendan in comparison to enalapril in dogs with mitral valve endocardiosis. WSAVA, 2002.
<<http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=wsava2002&PID=pr02749&O=VIN>>, consulté le 8 octobre 2010.
- 189–Smith PJ, French AT, Van Israël N, et al. Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract.* 2005;46(3):121–30.
- 190–O’Grady MR, Minors SL, O’Sullivan LM, Horn R. Evaluation of the efficacy of pimobendan to reduce morbidity and mortality in dogs with congestive heart failure due to chronic mitral valve insufficiency. *J Vet Intern Med.* 2003;17(3) Abstract #123, 410.
- 191–O’Grady MR, Minors SL, O’Sullivan LM, et al. Comparison of the Chronic Hemodynamic response of Pimobendan versus Benazepril in dog with CHF due to Chronic Mitral Valve Insufficiency. *J Vet Intern Med.* 2004;18(3) Abstract #260, 453.
- 192–Lombard CW, Jöns O, Bussadori CM. Clinical Efficacy of Pimobendan Versus Benazepril for the Treatment of Acquired Atrioventricular Valvular Disease in Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2006;46:249–61.
- 193–Häggström J, Boswood A, O’Grady M et al. Effect of Pimobendan or Benazepril Hydrochloride on Survival Times in Dogs with Congestive Heart Failure Caused by naturally Occuring Myxomatous Mitral Valve Disease: The QUEST Study. *J Vet Intern Med.* 2008;22:1124–35.
- 194–Pedersen HD. Effects of mild mitral valve insufficiency, sodium intake, and place of blood sampling on the renin–angiotensin system in dogs. *Acta Vet Scand.* 1996;37:109–18.
- 195–Rush JE, Freeman LM, Brown DJ, et al. Clinical, echocardiographic, and neurohormonal effects of a sodium–restricted diet in dogs with heart failure. *J Vet Intern Med.* 2000;14:513–20.
- 196–Mallery KF, Freeman LM, Harpster NK, Rush JE. Factors contributing to the decision for euthanasia of dogs with congestive heart failure. *J Am Vet Med Assoc.* 1999;214:1201–4.
- 197–Freeman LM, Rush JE, Kehayias JJ, et al. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *J Vet Intern Med.* 1998;12(6):440–8.
- 198–Shite J, Qin F, Mao W, et al. Antioxidant vitamins attenuate oxidative stress and cardiac dysfunction in tachycardia–induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(6):1734–40.

- 199-Richartz BM, Werner GS, Ferrari M, Figulla HR. Reversibility of coronary endothelial vasomotor dysfunction in idiopathic dilated cardiomyopathy: acute effects of vitamin C. *Am J Cardiol.* 2001;88(9):1001-5.
- 200-Rössig L, Hoffmann J, Hugel B, et al. Vitamin C inhibits endothelial cell apoptosis in congestive heart failure. *Circulation.* 2001;104(18):2182-7.
- 201-Tran MT, Mitchell TM, Kennedy DT, Giles JT. Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy.* 2001;21(7):797-806.
- 202-Freeman LM, Rush JE, Milbury PE, Blumberg JB. Antioxidant status and biomarkers of oxidative stress in dogs with congestive heart failure. *J Vet Intern Med.* 2005;19(4):537-41.
- 203-Buchanan JW, Bücheler J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J Am Vet Med Assoc.* 1995;206(2):194-9.
- 204-Weishaar RE, Cain MH, Bristol JA. A new generation of phosphodiesterase inhibitors: multiple molecular forms of phosphodiesterase and the potential for drug selectivity. *J Med Chem.* 1985;28(5):537-4.
- 205-Scholz H. Inotropic drugs and their mechanisms of action. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(2):389-97.
- 206-Fitton A, Brogden RN. Pimobendan. A review of its pharmacology and therapeutic potential in congestive heart failure. *Drugs Aging.* 1994;4(5):417-41.
- 207-Katz AM. Cyclic adenosine monophosphate effects on the myocardium: a man who blows hot and cold with one breath. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2(1):143-9.
- 208-Pan BS, Solaro RJ. Calcium-binding properties of troponin C in detergent-skinned heart muscle fibers. *J Biol Chem.* 1987;262(16):7839-49.
- 209-Parmacek MS, Leiden JM. Structure, function, and regulation of troponin C. *Circulation.* 1991;84(3):991-1003.
- 210-Scheld HH, Fritsche R, Schlepper M, van Meel JC. Pimobendan increases calcium sensitivity of skinned human papillary muscle fibers. *J Clin Pharmacol.* 1989;29:360-6.
- 211-Berger C, Meyer W, Scholz H, Starbatty J. Effects of the benzimidazole derivatives pimobendan and 2-(4-hydroxy-phenyl)-5-(5-methyl-3-oxo-4,5-dihydro-2H-6-pyridazinyl) benzimidazole HCl on phosphodiesterase activity and force of contraction in guinea-pig hearts. *Arzneimittelforschung.* 1985;35(11):1668-73.
- 212-Brunkhorst D, v der Leyen H, Meyer W, Nigbur R, Schmidt-Schumacher C, Scholz H. Relation of positive inotropic and chronotropic effects of pimobendan, UD-CG 212 Cl, milrinone and other phosphodiesterase inhibitors to phosphodiesterase III inhibition in guinea-pig heart. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1989;339(5):575-83.

- 213-Endoh M, Shibasaki T, Satoh H, Norota I, Ishihata A. Different mechanisms involved in the positive inotropic effects of benzimidazole derivative UD-CG 115 BS (pimobendan) and its demethylated metabolite UD-CG 212 Cl in canine ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17(3):365-75.
- 214-Fujino K, Sperelakis N, Solaro RJ. Sensitization of dog and guinea pig heart myofilaments to Ca^{2+} activation and the inotropic effect of pimobendan: comparison with milrinone. *Circ Res*. 1988;63(5):911-22.
- 215-Honerjäger P, Heiss A, Schäfer-Korting M, et al. UD-CG 115--a cardiotonic pyridazinone which elevates cyclic AMP and prolongs the action potential in guinea-pig papillary muscle. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1984;325(3):259-69.
- 216-Imagawa J, Satoh K, Taira N. Cardiac and coronary vasodilator profile of pimobendan, a new cardiotonic drug, revealed by use of isolated, blood-perfused dog heart preparations. *Heart Vessels*. 1987;3(4):182-9.
- 217-Kitada Y, Morita M, Narimatsu A. Comparison of the effects of MCI-154, a new cardiotonic agent, and some Ca^{2+} -sensitizing agents on the response of the contractile system to Ca^{2+} in skinned cardiac muscle. *Jpn J Pharmacol*. 1989;50(4):411-9.
- 218-Meulemans AL, Brutsaert DL. Role of the endocardium in the inotropic action of UD-CG-212 CL. *Eur J Pharmacol*. 1991;202(1):45-9.
- 219-Solaro RJ, Fujino K, Sperelakis N. The positive inotropic effect of pimobendan involves stereospecific increases in the calcium sensitivity of cardiac myofilaments. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;14 Suppl 2:S7-12.
- 220-Holubarsch C, Hasenfuss G, Just H, et al. Influence of the positive inotropic substance pimobendan (UD-CG 115 BS) on contractile economy of guinea pig papillary muscles. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;14 Suppl 2:S13-7.
- 221-Westfall MV, Wahler GM, Solaro RJ. A highly specific benzimidazole pyridazinone reverses phosphate-induced changes in cardiac myofilament activation. *Biochemistry*. 1993;32(39):10464-70.
- 222-Bastida E, Escolar G, Rodriguez-Gomez J, et al. UD-CG 115, a benzimidazo-pyridazinone compound with cardiovascular activity inhibits platelet thrombus formation. *Thrombosis Research* 1986;42(Suppl 6):145.
- 223-Bitterman H, Smith BA, Lefer AM. Use of the novel cardiotonic and vasodilator agent pimobendan in traumatic shock. *Arzneimittelforschung*. 1988;38(10):1389-93.
- 224-Eldor A, Vlodavsky I, Fuks Z, et al. Different effects of aspirin, dipyridamole and UD-CG 115 on platelet activation in a model of vascular injury: studies with extracellular matrix covered with endothelial cells. *Thromb Haemost*. 1986;56(3):333-9.
- 225-Saniabadi AR, Lowe GD, Belch JJ, Forbes CD. Platelet aggregation inhibitory effects of the new positive inotropic agents pimobendan

- and UD CG 212 in whole blood. *Cardiovasc Res.* 1989;23(3):184-90.
- 226-von Meel JC. Cardiovascular effects of the positive inotropic agents pimobendan and sulmazole in vivo. *Arzneimittelforschung.* 1985;35(1A):284-8.
- 227-van Meel JC, Diederens W. Hemodynamic profile of the cardiotonic agent pimobendan. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;14 Suppl 2:S1-6.
- 228-Kitzen JM, Lynch JJ, Driscoll EM, Lucchesi BR. Cardiac electrophysiologic and hemodynamic activity of pimobendan (UD-CG 115 BS), a new inotropic agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988;244(3):929-39.
- 229-Duncker DJ, Hartog JM, Levinsky L, Verdouw PD. Systemic haemodynamic actions of pimobendan (UD-CG 115 BS) and its O-demethylmetabolite UD-CG 212 Cl in the conscious pig. *Br J Pharmacol.* 1987;91(3):609-15.
- 230-Verdouw PD, Levinsky L, Duncker DJ, et al. Cardiovascular effects of UD-CG 212 CL, a metabolite of pimobendan, in anaesthetized pigs. *Eur J Pharmacol.* 1987;137(2-3):219-26.
- 231-Pouleur H, Gurné O, Hanet C, et al. Effects of pimobendan (UD-CG 115) on the contractile function of the normal and "postischemic" canine myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;11(1):100-6.
- 232-Abe Y, Kitada Y, Narimatsu A. Beneficial effect of MCI-154, a cardiotonic agent, on ischemic contractile failure and myocardial acidosis of dog hearts: comparison with dobutamine, milrinone and pimobendan. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;261(3):1087-95.
- 233-Verdouw PD, Hartog JM, Duncker DJ, Roth W, Saxena PR. Cardiovascular profile of pimobendan, a benzimidazole-pyridazinone derivative with vasodilating and inotropic properties. *Eur J Pharmacol.* 1986;126(1-2):21-30.
- 234-van der Giessen WJ, van Woerkens LJ, Duncker DJ, Roelandt JR, Verdouw PD. Acute hemodynamic effects of nisoldipine and pimobendan in conscious pigs with chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;14(4):653-8.
- 235-Asanoi H, Ishizaka S, Kameyama T, Ishise H, Sasayama S. Disparate inotropic and lusitropic responses to pimobendan in conscious dogs with tachycardia-induced heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;23(2):268-74.
- 236-van Meel JC, Mauz AB, Wienen W, Diederens W. Pimobendan increases survival of cardiomyopathic hamsters. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;13(3):508-9.
- 237-Lynch JJ, Kitzen JM, Hoff PT, Lucchesi BR. Effects of pimobendan (UD-CG 115 BS), a new positive inotropic agent, on ventricular tachycardia and ischemic ventricular fibrillation in a conscious canine model of recent myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;12(5):547-54.
- 238-Lynch JJ Jr, Uprichard AC, Frye JW, Driscoll EM, Kitzen JM, Lucchesi BR. Effects of the positive inotropic agents milrinone and

- pimobendan on the development of lethal ischemic arrhythmias in conscious dogs with recent myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;14(4):585-97.
- 239-Tonkin AL, Hughes HM, Birkett DL, et al. Pharmacokinetics of a new inotropic agent pimobendan, in young and elderly subjects. Abstract. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 1990;17 (suppl.16) Abstract 31.
- 240-Przechera M, Roth W, Köhlkamp V, Risler T, Haehl M. Pharmacokinetic profile and tolerability of pimobendan in patients with terminal renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;40(1):107-11.
- 241-Hayashi H, Nakashima M, Tanahashi K, et al. Clinical evaluation of pimobendan (UD-CG 115 BS) on acute heart failure. Dose-finding study for a multicenter double-blind group comparison. In Japanese, *Therapeutic Research* 1992;13:591-612.
- 242-Chu KM, Hu OY, Shieh SM. Cardiovascular effect and simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of pimobendan in healthy normal subjects. *Drug Metab Dispos.* 1999;27(6):701-9.
- 243-Kuriya S, Ohmori S, Hino M, et al. Identification of cytochrome P-450 isoform(s) responsible for the metabolism of pimobendan in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2000;28(1):73-8.
- 244-Hagemeijer F. Calcium sensitization with pimobendan: pharmacology, haemodynamic improvement, and sudden death in patients with chronic congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1993;14(4):551-66.
- 245-Pouleur H, Hanet C, Schröder E, et al. Effects of pimobendan (UD-CG 115 BS) on left ventricular inotropic state in conscious dogs and in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;14 Suppl 2:S18-22.
- 246-Permanetter B, Sebening H, Hartmann F, Klein G. Acute effects of intravenous UD-CG 115 BS (pimobendan) on the cardiovascular system and left ventricular pump function. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;14 Suppl 2:S36-40.
- 247-Hauf GF, Grom E, Jähnchen E, Roskamm H. Acute and long-term hemodynamic effects of pimobendan (UD-CG 115 BS) in comparison with captopril. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;14 Suppl 2:S49-56.
- 248-Erlemeier HH, Kupper W, Bleifeld W. Comparison of hormonal and haemodynamic changes after long-term oral therapy with pimobendan or enalapril--a double-blind randomized study. *Eur Heart J.* 1991;12(8):889-99.
- 249-Katz SD, Kubo SH, Jessup M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan, a new cardiotonic and vasodilator agent, in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J.* 1992;123(1):95-103.
- 250-Hasenfuss G, Holubarsch C, Heiss HW, Allgeier M, Just H. Effects of pimobendan on hemodynamics and myocardial energetics in

- patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: comparison with nitroprusside. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;14 Suppl 2:S31-5.
- 251-Remme WJ, Kruijssen DA, van Hoogenhuyze DC, et al. Hemodynamic, neurohumoral, and myocardial energetic effects of pimobendan, a novel calcium-sensitizing compound, in patients with mild to moderate heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;24(5):730-9.
 - 252-Baumann G, Ningel K, Permanetter B. Cardiovascular profile of UDCG 115 BS-pimobendane and reversibility of catecholamine subsensitivity in severe congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;13(5):730-8.
 - 253-Renard M, Walter M, Liebens I, Dresse A, Bernard R. Pimobendane (UD-CG 115 BS) in chronic congestive heart failure. Short-term and one-month effects of a new inotropic vasodilating agent. *Chest*. 1988;93(6):1159-64.
 - 254-Remme WJ, Krayenbühl HP, Baumann G, et al. Long-term efficacy and safety of pimobendan in moderate heart failure. A double-blind parallel 6-month comparison with enalapril. The Pimobendan-Enalapril Study Group. *Eur Heart J*. 1994;15(7):947-56.
 - 255-Kubo SH, Gollub S, Bourge R, et al. Beneficial effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure. Results of a multicenter trial. The Pimobendan Multicenter Research Group. *Circulation*. 1992;85(3):942-9.
 - 256-Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart*. 1996;76(3):223-31.
 - 257-Anonymous. The EPOCH Study Group. Effects of Pimobendan on Adverse Cardiac Events and Physical Activities in Patients With Mild to Moderate Chronic Heart Failure; *Circ J*. 2002;66:149-57.
 - 258-Fuentes VL, Corcoran B, French A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*. 2002;16(3):255-61.
 - 259-O'Grady MR, Minors SL, O'Sullivan LM, Horn R. Evaluation of the efficacy of pimobendan to reduce morbidity and mortality in Doberman pinchers with congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*. 2003;17(3) Abstract #248, 440.
 - 260-Chetboul V, Lefebvre HP, Sampedrano CC, et al. Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative valve disease: a prospective, controlled, blinded, and randomized study. *J Vet Intern Med*. 2007;21:742-53.
 - 261-Stepien RL, Bonagura JD, Bednarski RM, Muir WW. Cardiorespiratory effects of acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride in clinically normal dogs. *Am J Vet Res*. 1995;56:78-84.

- 262-Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M mode standardization of the American Society of Echocardiography: Recommendations regarding quantitation in echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58:1072-81.
- 263-Rakowski H, Chan KL, Dumesnil JG, Rabkin S. Guidelines from the Canadian Cardiovascular Society and the Canadian Hypertension Society on the echocardiographic determination of left ventricular mass. *Can J Cardiol*. 1995;11:391-5.
- 264-Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendation for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with two-dimensional and Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:777-802.
- 265-Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, et al. Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation*. 1993;87:841-8.
- 266-Rockey R, Sterling LL, Zoghbi Wa, et al. Determination of regurgitant fraction in isolated mitral or aortic regurgitation by pulsed Doppler two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:1273-8.
- 267-Lewis JF, Kuo LC, Nelson JG, et al. Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: Clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation*. 1984;70:425-31.
- 268-Eaton LW, Maughan WL, Shoukass AA, Weiss JL. Accurate volume determination in the isolated canine left ventricle by two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1979;60:320-7.
- 269-Weiss JL, Eaton LW, Kallman CH, Maughan WL. Accuracy of volume determination by two-dimensional echocardiography: defining requirement under controlled conditions in the ejecting canine left ventricle. *Circulation*. 1983;67:889-95.
- 270-Gordon EP, Schnittger I, Fitzgerald PG, et al. Reproducibility of left ventricular volumes by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2:506-13.
- 271-Pipers FS, Andrysko RM, Hamlin RL. A totally noninvasive method for obtaining systolic time intervals in dogs. *Am J Vet Res*. 1978;39:1822-6.
- 272-Sisson DD. Clinical evaluation of cardiac function. Dans *Textbook of Veterinary internal Medicine*, 3rd ed. Ettinger SJ (ed). Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp 923-38.
- 273-Moise NS, Fox PR. Echocardiography and Doppler imaging. Dans *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2nd ed. Fox PR, Sisson D, Moise NS (ed). New York, Churchill Livingstone, 1999, pp 130-71.
- 274-Kirberger RM. Mitral valve E point to septal separation in the dog. *J S Afr Med Assoc*. 1991;62:163-6.
- 275-Böhm M, Morano I, Pieske B, et al. Contribution of cAMP-phosphodiesterase inhibition and sensitization of the contractile

- proteins for calcium to the inotropic effect of pimobendan in the failing human myocardium. *Circ Res.* 1991;68(3):689–701.
- 276–Sasayama S, Asanoi H, Kihara Y, et al. Clinical effects of long term administration of pimobendan in patients with moderated congestive heart failure. *Heart Vessels.* 1994;9(3):113–20.
- 277–Taniguchi K, Hiroe M, Niwa A, et al. Hemodynamic and clinical effect of Pimobendan (UD–CG 115 BS) capsules on acute heart failure by a single oral administration. In Japanese. *Yakuri to Chiryo.* 1992;20:1347–61.
- 278–Schneider P, Bauer M, Eckensfeld A, et al. Acute, subacute and chronic toxicity studies of pimobendan in laboratory animals. *Pharmacometrics.* 1992;42:561–78.
- 279–Matsumoto A, Momomura S, Yokoyama I, et al. Pimobendan has a potent venodilating action in patient with congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998;12(6):595–7.
- 280–Menniti FS, Faraci WS, Schmidt CJ. Phosphodiesterases in the CNS: Targets for drugs development. *Nature.* 2006;5(8):660–70.
- 281–Shakur Y, Takeda K, Kenan Y, et al. Membrane localization of cyclic nucleotide phosphodiesterase 3 (PDE3). Two N-terminal domains are required for the efficient targeting to, and association of, PDE3 with endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2000;275(49):38749–61.
- 282–Reinhardt RR, Bondy CA. Differential cellular pattern of gene expression for two distinct cGMP-inhibited cyclic nucleotide phosphodiesterases in developing and mature rat brain. *Neuroscience* 1996;72(2):567–78.
- 283–Smith RD. Design and evaluation of clinical trials. Dans *Veterinary Clinical Epidemiology*, 2nd ed. Boca Raton, CRC Press, 1995, pp 129–43.

Annexe 1 : Classes d'insuffisance cardiaque congestive (ISACHC)

Classe I: Le patient est asymptomatique.

L'examen physique permet de déceler chez le patient l'existence d'une maladie cardiaque (souffle ou arythmie cardiaque) sans toutefois que celui-ci ne démontre de signes cliniques d'insuffisance cardiaque.

- a) La maladie cardiaque est identifiable et n'est pas associée à des changements radiographiques ou échocardiographiques qui témoignent d'un état de compensation, telle que l'hypertrophie ventriculaire associée à une surcharge de pression ou de volume.
- b) La maladie cardiaque est identifiable et associé à des changements radiographiques ou échocardiographiques qui témoignent d'un état de compensation, telle que l'hypertrophie ventriculaire associée à une surcharge de pression ou de volume.

Classe II: Insuffisance cardiaque légère à modérée.

Les signes cliniques d'insuffisance cardiaque sont présents au repos et avec une activité légère et affecte la qualité de vie du patient. L'intolérance à l'activité, la toux, la tachypnée, une détresse respiratoire légère et la présence d'une ascite légère à modérée caractérise cette classe. Cependant, les signes d'hypoperfusion tissulaire sont absents au repos.

Classe III: Insuffisance cardiaque sévère.

Les signes cliniques d'insuffisance cardiaque sont immédiatement identifiés. Ces signes sont: une détresse respiratoire (dyspnée), un ascite sévère, une intolérance marquée à l'exercice léger ou des signes d'hypoperfusion tissulaire (faiblesse, urémie pré-rénale) au repos. Dans la plupart des cas le patient est moribond, a perdu beaucoup de poids et est en choc cardiogénique. Ces cas nécessitent une hospitalisation et des soins intensifs.

Annexe 2 : Formulaire de consentement des propriétaires

Feuille d'information aux propriétaires

Comme vous le savez, votre chien est atteint d'une maladie cardiaque affectant une valve de son cœur, plus précisément la valve mitrale. Avec vos bons soins et une médication adéquate, une amélioration de la qualité de vie ainsi que de la longévité de votre compagnon est envisageable. De plus, en nous offrant votre aide et collaboration, vous contribuez à enrichir nos connaissances sur la thérapie de cette maladie, pour le bien-être de votre chien, ainsi que des générations futures affectées par cette maladie cardiaque.

Le but principal de notre étude est de prolonger et d'améliorer la qualité de vie des patients, en comprenant mieux le mode de fonctionnement du pimobendane (Vetmedin®), un médicament ayant déjà démontré son efficacité et sa sécurité dans le traitement des maladies cardiaques chez le chien et chez l'humain. Votre compagnon a donc été sélectionné comme un candidat idéal, qui pourrait bénéficier de l'administration de cette médication et du suivi rapproché que lui amènera la participation à notre étude.

Les effets bénéfiques du pimobendane sur la qualité de vie et sur les paramètres enregistrés à l'échocardiographie seront notés et décrit tout au long de l'étude, par un vétérinaire spécialisé en cardiologie. Votre animal sera évalué en profondeur au moment où il prendra part à l'étude, ainsi que 30, 90 et 180 jours plus tard. Il vous sera également demandé de nous communiquer votre opinion sur l'évolution de sa condition *via* un questionnaire, 1 et 2 semaines suivant le début du traitement. Vous pourrez évidemment nous contacter en tout temps si vous avez des questions ou la moindre inquiétude au sujet de la condition de votre animal. Vous pourrez également, à tout moment, retirer votre chien de l'étude. Grâce à votre participation, vous contribuez directement à l'établissement de nouveaux modes de traitements qui aideront les patients souffrant de cette maladie à vivre une vie plus agréable en compagnie de leurs maîtres.

Je, sous signé, désire que mon animal se joigne à l'étude intitulée: **“Quantitative echocardiographic and clinical evaluation of Pimobendan (Vetmedin®) in the treatment of chronic myxomatous valvular disease in dogs”**

____/____/____
Date

Signature

Annexe 3 : Questionnaires cliniques**Formulaire d'évaluation initiale (étude Pimobendane)**

Examineur (MV): _____ **Date:** _____

Informations du patient:

Numéro de dossier: _____

Propriétaire: _____ Patient: _____

Race: _____ Âge: _____

Sexe: M F Mop. Fop. Poids _____ kg

Historique médical:

Durée de la pathologie: _____

Médications présentement en cours (avec durée): _____

Diagnostic primaire: _____

Évidences supportant le Dx: _____

Raisons pour avoir choisi Vetmedin®: _____

Diagnostic concomitant (si présent): _____

A) Examen

Physique:

T: _____ P: _____ R: _____ TRC: _____

Muqueuses buccales- N/E

Roses ☐
 Pales ☐
 Cyanosées ☐
 Collantes ☐

Pouls fémoral- N/E

Normal ☐
 Faible ☐
 Absent ☐
 Augmenté ☐

Bruits respiratoires-N/E

Absents ☐
 BV normaux ☐
 BV augmenté ☐
 Crépitements ☐
 Sifflements ☐

Rythme de galop-N/E

Présent ☐
 S3 ☐
 S4 ☐
 Intermittent ☐

Localisation: _____

Bruits cardiaques-N/E

Souff. Syst. Apexien Gauche ☐
 Souff. Syst. Apexien Droit ☐

Présence d'ascite-N/E

Signe du flot ☐

Grade: _____

Radiographies:

Description des changements pulmonaires: _____

Description des changements cardiovasculaires: _____

Laboratoire:

Description des anomalies (si présentes): _____

Electrocardiographie :

Description des anomalies (si présentes): _____

B) État clinique général

1. Attitude et comportement

Score

Normal, alerte, attentif	<input type="checkbox"/>	0
Légèrement déprimé, réagit normalement à un stimuli externe	<input type="checkbox"/>	1
Modérément déprimé, lent à réagir, se lève et déplace avec des encouragements	<input type="checkbox"/>	2
Niveau d'activité minimal, répond peu à stimulation, se lèvera seulement avec bcq d'encouragements	<input type="checkbox"/>	3
Très déprimé, abattu, bougera que si y est forcé	<input type="checkbox"/>	4

2. Tolérance à l'exercice

Niveau d'activité normal, endurance normale	<input type="checkbox"/>	0
Se fatigue avec exercice intense	<input type="checkbox"/>	1
Se fatigue avec exercice minimal	<input type="checkbox"/>	2
Ne veut pas bouger dû à un manque d'endurance	<input type="checkbox"/>	3

3. Fonction respiratoire

Normale (fréquence, amplitude, pas de toux ni sifflement)	<input type="checkbox"/>	0
Dyspnée légère, dyspnée ou sifflements à exercice intense	<input type="checkbox"/>	1
Dyspnée modérée ou sifflements à exercice léger, toux fréquente, surtout nocturne	<input type="checkbox"/>	2
Dyspnée sévère, généralement dyspnéique au repos, toux et orthopnée fréquente.	<input type="checkbox"/>	3

4. Appétit

Appétit normal	<input type="checkbox"/>	0
Légèrement diminué	<input type="checkbox"/>	1
Modérément diminué, requiert stimulation	<input type="checkbox"/>	2
Sévèrement diminué à absent	<input type="checkbox"/>	3

Commentaires: _____

Formulaire de réévaluation (étude Pimobendan)

Examineur (MV): _____ **Date:** _____

Informations du patient:

Numéro de dossier: _____

Propriétaire: _____ Patient: _____

Durée traitement: _____ Poids _____ kg

Dose Vetmedin®: _____ Dose diurétique: _____

Nombre de réévaluation ou hospitalisation depuis dernière visite: _____

*A) Examen***Physique:**

T: _____ **P:** _____ **R:** _____ **TRC:** _____

Muqueuses buccales- N/E

Roses ☐
 Pales ☐
 Cyanosées ☐
 Collantes ☐

Pouls fémoral- N/E

Normal ☐
 Faible ☐
 Absent ☐
 Augmenté ☐

Bruits respiratoires-N/E

Absents ☐
 BV normaux ☐
 BV augmenté ☐
 Crépitements ☐
 Sifflements ☐

Rythme de galop-N/E

Présent ☐
 S3 ☐
 S4 ☐
 Intermittent ☐

Localisation: _____

Bruits cardiaques-N/E

Souff. Syst. Apexien Gauche ☐
 Souff. Syst. Apexien Droit ☐

Présence d'ascite-N/E

Signe du flot ☐

Grade: _____

Radiographies (si effectuées):

Description des changements pulmonaires: _____

Description des changements cardiovasculaires: _____

Laboratoire:

Description des anomalies (si présentes): _____

Electrocardiographie :

Description des anomalies (si présentes): _____

B) ÉTAT CLINIQUE ACTUEL: comparativement à la présentation initiale

1. Attitude

Évaluation du propriétaire

Pire Semblable Mieux

Un peu
Modéré
Beaucoup

Un peu
Modéré
Beaucoup

Évaluation du vétérinaire:

Pire Semblable Mieux

Un peu
Modéré
Beaucoup

Un peu
Modéré
Beaucoup

2. Tolérance à exercice

Évaluation du propriétaire

Pire Semblable Mieux

Un peu

Un peu

Évaluation du vétérinaire:

Pire Semblable Mieux

Un peu

Un peu

Modéré
Beaucoup

Modéré
Beaucoup

Modéré
Beaucoup

Modéré
Beaucoup

3. Fonction respiratoire

Évaluation du propriétaire

Évaluation du vétérinaire:

Pire

Semblable

Mieux

Pire

Semblable

Mieux

Un peu
Modéré
Beaucoup

Un peu
Modéré
Beaucoup

Un peu
Modéré
Beaucoup

Un peu
Modéré
Beaucoup

4. Appétit

Évaluation du propriétaire

Évaluation du vétérinaire:

Pire

Semblable

Mieux

Pire

Semblable

Mieux

Un peu
Modéré
Beaucoup

Un peu
Modéré
Beaucoup

Un peu
Modéré
Beaucoup

Un peu
Modéré
Beaucoup

5. Évaluation globale du propriétaire

Évaluation du propriétaire

Pire

Semblable

Mieux

Un peu
Modéré
Beaucoup

Un peu
Modéré
Beaucoup

6. Pourquoi? _____

7. Évaluation globale du vétérinaire

Évaluation du vétérinaire:

<i>Pire</i>	<i>Semblable</i>	<i>Mieux</i>
Un peu		Un peu
Modéré		Modéré
Beaucoup		Beaucoup

8. Pourquoi? _____

Commentaires: _____

Annexe 4 : Détails des paramètres des examens de laboratoire

Biochimie		
<i>Description</i>	<i>Unités</i>	<i>Valeurs normales</i>
Glucose	mmol/L	3.38–6.88
Urée	mmol/L	2.09–7.91
Créatinine	mmol/L	58–127
Cholestérol	mmol/L	2.85–7.76
Bilirubine totale	μmol/L	<8.6
Alanine amino transférase (ALT)	U/L	4–62
Phosphatase alcaline	U/L	6–80
Protéines totales	g/L	56.6–74.8
Albumine	g/L	29.1–39.7
Globuline	g/L	23.5–39.1
Rapport A/G	calculé	0.78–1.46
Calcium	mmol/L	2.38–3.00
Phosphore	mmol/L	0.75–1.70
Potassium	mmol/L	3.82–5.34
Sodium	mmol/L	143–154
Chlore	mmol/L	108–117
CO ₂ total	mmol/L	17–25
Gap anionique	calculé	12–24

Hématologie		
<i>Description</i>	<i>Unités</i>	<i>Valeurs normales</i>
Hématocrite	L/L	0.37–0.52
Hémoglobine	g/L	120–170
Érythrocytes	$\times 10^{12}/L$	5.5–8.5
V.G.M.	fL	60–77
C.G.M.H.	g/L	320–360
Leucocytes	$\times 10^9/L$	6.0–17.0
Plaquettes	$\times 10^9/L$	150–900
Protéines totales	g/L	60–75
Neutrophiles segmentés	$\times 10^9/L$	3.0–11.5
Neutrophiles non segmentés	$\times 10^9/L$	0–0.3
Métamyélocytes	$\times 10^9/L$	
Myélocytes	$\times 10^9/L$	
Lymphocytes	$\times 10^9/L$	1.0–4.8
Monocytes	$\times 10^9/L$	0.1–1.4
Éosinophiles	$\times 10^9/L$	0.1–0.9
Basophiles	$\times 10^9/L$	rare

Analyse urinaire	
<i>Examen physique</i>	<i>Examen chimique</i>
Turbidité	Nitrites
Couleur	Protéines
pH	Acétone
Densité	Glucose
	Bilirubine
	Urobilinogène
	Sang
<i>Examen microscopique</i>	
Érythrocytes	
Leucocytes	
Cellules rénales	
Cellules transitoires	
Cellules pavimenteuse	
Cylindres	
Lipides	
Cristaux	
Bactéries	

Annexe 5 : Curriculum vitae

OUELLET, Mathieu, DMV, DES, Dipl. ACVIM

EDUCATION

- 2003–2006: **D.E.S / Small animal Internal medicine Residency training**
University of Montréal
Montreal, Québec
- 2002–2003: **Small animal rotating internship program (I.P.S.A.V.)**
University of Montréal
Montreal, Québec
- 1998–2002: **Doctorat Veterinary Medicine (DVM)**
University of Montréal
Montreal, Québec
- 1997–1998: **Biology**
University of Montréal
Montreal, Québec

SCIENTIFIC PUBLICATIONS

- **Ouellet M**, Bélanger M.C, DiFruscia R, Beauchamp G. *Effect of Pimobendan on Echocardiographic Values in Dogs with Asymptomatic Mitral Valve Disease.* Journal of Veterinary Internal medicine (JVIM); 2009;23 :258–263.
- *Heart and Kidney axis* – reference booklet/practitioner course, Organization and Production VENISE Healthcare/Vetoquinol. Under press.
- **Ouellet M**, DiFruscia R, Bélanger MC. *Evaluation of pimobendan in the treatment of early mitral valve disease.* Abstract, oral presentation, Procceding of the 25th American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) Forum, Seattle 2007.
- **Ouellet M**, Dunn ME, Lussier B, Chaillieux N, Hélie P. *Noninvasive correction of a fractured endoluminal nitinol tracheal stent in a dog*, Journal of the American Animal Hospital Association (JAAHA); 2006 Nov–Dec;42(6):467–71.

- **Ouellet M**, Authier S, Fournier S. *Cardiovascular safety pharmacology evaluation in non-human primates: Comparison of conscious and unconscious models*, poster Abstract, Proceeding of the 45th annual meeting of the Society of Toxicology (SOT), San Diego 2006.
- Bélanger MC, **Ouellet M**, Queney G, Moreau M. *Taurine-deficient dilated cardiomyopathy in a family of Golden Retrievers*, Journal of the American Animal Hospital Association (JAAHA); Sept/Oct 2005; 41: 284–291.
- **M. Ouellet** et M.-C. Bélanger, *Cardiomyopathie dilatée par déficience en taurine chez le Golden retriever*, Le médecin vétérinaire du Québec; 2004 vol 34, no 3:239–242.
- Bélanger MC, **Ouellet M**, Queney G, Moreau M. *Taurine-deficient dilated cardiomyopathy in a family of Golden Retrievers*, Abstract, Proceeding of the 19th annual meeting of the European College of Veterinary Internal Medicine (ECVIM), Barcelone 2004.
- Marie-Odile Benoit-Biancamano, **Mathieu Ouellet**, Pierre Hélie, Henrik Elvang Jensen, *Intestinal zygomycosis in a dog*, Article under progress.
- Author for the “Medical Review” of the journal *Le Rapporteur*, publication of the AMVQ (Academia of Veterinary Medicine of Quebec):
 - **Ouellet M**. *Uses of Misoprostol in the prevention of Gastric ulcerations*, Journal Le Rapporteur; vol 15 no 5.
 - **Ouellet M**. *Characterization of clinical, electrolytic, acid-base and renal changes in cats with urinary tract obstruction*, Journal Le Rapporteur; vol 16 no 1.
 - **Ouellet M**. *Loperamide Toxicity in a Collie with MDR1 mutation*, Journal Le Rapporteur; vol 16 no 2.
 - **Ouellet M**. *Evaluation of Sildenafil (Viagra) in the treatment of pulmonary hypertension*, Journal Le Rapporteur; vol 19 no 2.
 - **Ouellet M**. *Cardiac Biomarkers; a promising tool*, Journal Le Rapporteur; vol 20 no 2.
 - **Ouellet M**. *Echocardiography: What’s new?* Journal Le Rapporteur; vol 21 no 2.
 - **Ouellet M**. *Feline arterial thromboembolism*, Journal Le Rapporteur; In progress

HONOURS and ACCOMPLISHMENTS

- Title of **Diplomat of the American College of Veterinary Internal Medicine**. Summer 2006
- **Award of Excellence** « Hill’s Buddy Award » in clinical nutrition, residency training program, 2003–2004.

- **Senior Student Award, American Animal Hospital Association**, Excellent in small animal medicine and surgery, I.P.S.A.V. 2002–2003.
- **Award of the AMVQ** (Academia of Veterinary Medicine of Quebec). Student of the 1998–2002 promotion that showed a strong interest for animal well-being.
- **Mention of excellence** on the **Dean Honor list** of the DVM, years 1998–1999, 1999–2000, 2000–2001 and 2001–2002.
- Inscription to the official **Dean Honor list** of the Faculty of veterinary medicine, University of Montreal, promotion of 1998–2002.
- **Merck award**, accorded to the top 5 students, 1998–2002 DVM's promotion, Faculty of veterinary medicine, University of Montreal.
- **Victorin Germain scholarship** in 1993, 1994 and 1995 for leadership aptitudes and academic performances. Séminaire Saint-François High school, Basketball "AAA" Sport-studies program.

WORK EXPERIENCES

Small animal Internal Medicine clinician and Specialty internship supervisor

DMV Veterinary Center
Lachine, Montreal
2006–present

Employer: Dr Michel Gosselin, mv.

Small animal Internal Medicine Senior Lecturer/Locum

Veterinary Teaching Hospital, University of Massey, New Zealand
Winter 2009

Supervisor: Dr Allan Frazer, head of Institute

Small animal Internal Medicine Clinician/Lecturer/Locum

Veterinary Teaching Hospital, University of Montreal
Spring 2008, Summer 2006

Supervisor: Dr Pascal Dubreuil

Surgical training class Instructor

Veterinary Teaching Hospital, University of Montreal
Winter 2002

Supervisor: Dr Nicolas Brebner

Intensive care unit technician

Veterinary Teaching Hospital, University of Montreal
Summer 2000

Supervisor: Dr Sophie Cuvellez

Technician in ecology/limnology

Biologic research station of the University of Montreal
Summer 1998

Supervisor: Richard Carignan, PhD.

OTHER FORMATIONS

Interventional Radiology C.E.

University of Guelph/Infinity medical
Guelph, Ontario
Winter 2006

- Didactical and practical formation
- Intra-tracheal prosthetic device
- Intra-urethral prosthetic device

RESEARCH, SPEAKER and TEACHING ACTIVITIES

- **Heart and kidney axis**
 - Invited Speaker, Webcast sponsored by Vetoquinol, Toronto, November 18th 2009
- **Cardiac emergencies**
 - Invited speaker, Emergency and Critical Care Club of the Faculty of Veterinary Medicine, University of Montreal, St-Hyacinthe, December 1st 2009
- **Cardiac Emergencies**
 - Invited speaker, Bayer's sponsored continuous education, Montreal, November 10th 2009
- **Heart and Kidney axis; Expert/Specialist Committee consultant member (panel)**
 - Invited consultant specialist, supervisor of a workshop Sponsored by Vetoquinol, Berlin, Germany, May 2009
- **Veterinary Electrocardiography, from Theory to Classic Cases**
 - Invited speaker, Association of veterinary technicians, Laval, March 2009
- **Cardiovascular Emergencies**
 - Invited speaker, Association of veterinary technicians, Laval, March 2009
- **Veterinary Electrocardiography, Theory and Classic Cases**

- Invited speaker, Bayer's sponsored continuous education, Montreal, January 2009
- **Cough and Dyspnea, Heart or not...that is the question**
 - Invited speaker, AMVQ annual conference, Saint-Hyacinthe, April 2008
- **Canine Degenerative Mitral Valve Disease: What's new?**
 - Invited speaker, AMVQ annual conference, Saint-Hyacinthe, April 2008
- **Expert Committee consultant member (panel), Pfizer Canada**
 - Development a new anti-emetic veterinary approved medication (Cerenia), Pfizer Canada, Montreal, August 2007
- **Evaluation of Pimobendan in the treatment of Mitral Valve disease**
 - Invited Speaker, continuous education sponsored by Boehringer Ingelheim, Quebec, October 2005
- **Evaluation of Pimobendan in the treatment of Mitral Valve disease**
 - Invited Speaker, continuous education sponsored by Boehringer Ingelheim, Montreal, October 2005
- Multicentre Q.U.E.S.T (Quality of life and Extension of Survival Time) study on the treatment of Mitral valve disease in dogs, **associated investigator**
 - Veterinary teaching Hospital, University of Montreal, St-Hyacinthe, 2003–2006
- **Cardiology Consultant; Prospective clinical study on feline hypertrophic cardiomyopathy and hypercoagulability**
 - Veterinary teaching Hospital, University of Montreal, St-Hyacinthe, winter 2006
- **Clinical and quantitative echocardiographic evaluation of Pimobendan in the treatment of asymptomatic degenerative mitral valve disease in dogs**
 - Research project during a residency program, Veterinary teaching Hospital, University of Montreal, St-Hyacinthe, 2003–2006
- **Reviewer for The Research in Veterinary Science journal**
 - Manuscript RSC-05-XXX, winter 2006
- Prospective study on a Taurine deficient Dilated Cardiomyopathy in a family of Golden Retrievers
 - Research project during a rotating small animal internship, Veterinary teaching Hospital, University of Montreal, St-Hyacinthe, 2002–2003
- **Teaching activities 1st and 2nd cycles:**
 - Instructor of the echocardiography wet-lab for senior students, Sponsored by the AAHA, University of Montreal, 2006
 - PTM-4414, lecture; *Lympo/Myeloproliferative diseases*, winter 2007

- PTM-4414, lecture; *Lympo/Myeloproliferative diseases*, winter 2006
- Revision lecture for NAVLE 2007, *Urinary system, cardiovascular system*
- Revision lecture for NAVLE 2006, *Urinary system, cardiovascular system*
- Revision lecture for NAVLE 2005, *Urinary system, cardiovascular system*
- Revision lecture for NAVLE 2004, *Urinary system, cardiovascular system*
- Revision lecture for NAVLE 2003, *Urinary system*,
- Internal medicine resident lecture, winter 2006, *Hyperadrenocorticism*
- Internal medicine resident lecture, winter 2005, *Dysphagia*
- Internal medicine resident lecture, fall 2004, *Chronic renal failure*
- Internal medicine resident lecture, winter 2004, *Neonatal Isoerythrolysis*
- Cyno professional lecture, fall 2004, *Gastro-intestinal physiology*
- Cyno professional lecture, fall 2005, *Gastro-intestinal physiology*

LANGUAGES

- French: First language
- English: Fluent, International English Language Testing System (IELTS)
Academic level test result 7.5 Overall Band Score

Other Interest and Hobbies

- Triathlon and Xterra training/racing_
- Mountain Biking
- Snowboarding

